Ueber antipyretische Therapie.

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR ERLANGUNG DER

MEDICINISCHEN DOCTORWÜRDE

VORGELEGT DER

HOHEN MEDICINISCHEN FACULTÄT

DER

ALBERT-LUDWIGS-UNIVERSITÄT

ZU

FREIBURG IM BREISGAU

VON

ENNO BÜNZ

PRACT. ARZT

AUS

MELDORF in HOLSTEIN.

FREIBURG IN BADEN

UNIVERSITÄTS-BUCHDRUCKEREI H. M. POPPEN & SOHN.

1888.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550801_0042

Ueber antipyretische Therapie.

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR ERLANGUNG DER

MEDICINISCHEN DOCTORWÜRDE

VORGELEGT DER

HOHEN MEDICINISCHEN FACULTÄT

DER

ALBERT-LUDWIGS-UNIVERSITÄT

ZU

FREIBURG IM BREISGAU

VON

ENNO BÜNZ

PRACT. ARZT

AUS

MELDORF in HOLSTEIN.

FREIBURG IN BADEN

UNIVERSITÄTS-BUCHDRUCKEREI H. M. POPPEN & SOHN.

1888.

Referent; Prof. THOMAS.

Decan: Prof. v. KRIES.

Ob überhaupt und in welcher Weise das Fieber der acuten Infektionskrankheiten behandelt werden soll, über diese Frage ist unter den Aerzten schon lange Zeit gestritten worden. In früherer Zeit sahen dieselben das Fieber als einen heilsamen Reactionsvorgang des Körpers gegen die in ihm aufgespeicherten Krankheitsstoffe an. Sie glaubten, dass durch die im Fieber vermehrte Temperatur des Körpers die Krankheitsstoffe zerstört würden, der Organismus gleichsam wie durch Feuer gereinigt und geläutert werde. Seitdem man nun in neuester Zeit für einzelne der acuten Infectionskrankheiten niedere Organismen als Ursachen derselben entdeckt hat, für die Uebrigen solche, wenn sie auch noch nicht gefunden, mit Gewissheit annimmt, hat diese ältere Theorie wieder neue Anhänger bekommen, indem dieselben die Behauptung aufstellen, dass durch die hohen Körpertemperaturen im Fieber die niederen Organismen vernichtet würden oder wenigstens ihre Lebensthätigkeit und ihre Weiterentwickelung gehemmt werde. So plausibel auch im ersten Augenblicke diese Theorie erscheint, so haben doch die experimentellen Untersuchungen mit Gewissheit ergeben, dass durch die Temperaturen, die während des Fiebers erreicht werden, das Wachsthum der niederen Organismen nicht gehindert, geschweige denn ihre Lebensthätigkeit aufgehoben wird. Auch haben ja viele acuten Infectionskrankheiten einen ganz typischen Verlauf, von dem nur selten unwesentliche Abweichungen vorkommen. Man sollte aber nach dieser Theorie vermuthen, dass diejenigen Krankheitsfälle, bei denen die höchsten Fiebertemperaturen vorkommen, auch die

kürzeste Dauer haben, da hier die Krankheitserreger am schnellsten vernichtet würden, während umgekehrt Kranke mit niedrigem Fieber am längsten darniederliegen sollten. Nun ist es aber eine alte Erfahrungsthatsache, dass gerade das Gegenteil der Fall ist. Dieser Grund also, das Fieber nicht zu behandeln, dürfte nicht stichhaltig sein.

Bald aber kam man durch klinische Beobachtung zu der Ansicht, dass gerade die hohen Fiebertemperaturen für das menschliche Leben die grössten Gefahren mit sich bringen. Da alle thierische Wärme durch Oxydationsprocesse im Organismus, durch Oxydation von Körperbestandteilen hervorgebracht wird, so muss selbstverständlich der Oxydationsprocess im Fieber gesteigert sein. Da nun aber im Fieber der Appetit, die Nahrungsaufnahme, die Verdauung darniederliegt, so ergiebt sich daraus, dass der Körper Einbusse erleiden muss an seinen Organbestandteilen und in Folge dessen geschwächt wird. Dieser gesteigerte Zerfall von Organbestandteilen wird bewiesen durch den Umstand, dass die Harnstoffausscheidung im Fieber vermehrt ist. Ausserdem ist sowohl klinisch als experimentell nachgewiesen, dass alle Warmblüter nur eine beschränkte Zeit höhere Körpertemperaturen aushalten können, ohne zu Grunde zu gehen. Der Tod erfolgt durch Aufhebung der Funktionen lebenswichtiger Organe — besonders Herz, Gehirn, Nieren, Leber — herbeigeführt durch fettige Degeneration ihrer Zellen. Es bringt also das Fieber — vor allem das längere Zeit anhaltende, hohe Temperaturen hervorbringende — bedeutende Lebensgefahren für den menschlichen Organismus mit sich, so dass man sich, um diesen Unfällen vorzubeugen, zu einer Behandlung des Fiebers, zu einer Herabsetzung der hohen Köpertemperaturen durch therapeutische Massregeln veranlasst gesehen hat.

Um diesen Zweck zu erreichen, giebt es zwei verschiedene Wege; einmal kann man zum Ziel gelangen,

durch stärkere Abkühlung, durch Vermehrung der Wärmeabgabe von der Körperoberfläche aus, dann aber auch durch Beschränkung der Wärmeproduktion. Vom theoretischen Standpunkte aus betrachtet erscheint das erstere Verfahren als weniger rationell, da es ja nur die Produkte des Fiebers beseitigt, während die Massregeln, durch die die Wärmeproduktion gemindert wird, gleichsam das Uebel mehr an der Wurzel angreifen und gegen die Quelle der abnormen Temperatursteigerung gerichtet sind. In der Praxis sind aber diese theoretischen Erwägungen von geringer Bedeutung, da es vor allen Dingen besonders bei den akuten Infektionskrankheiten darauf ankommt, diese hohen Temperaturen, die für den menschlichen Organismus die grössten Gefahren mit sich bringen, möglichst rasch herabzusetzen. Ausserdem ist es noch sehr die Frage, ob viele der antipyretischen Mittel wirklich dadurch, dass sie die Wärmeproduktion beschränken, die Temperatur herabsetzen, oder nicht vielmehr auch durch gesteigerte Wärmeabgabe.

Was nun die direkte Wärmeentziehung anbelangt, so ist es besonders das kalte Wasser, das in verschiedener Art und Weise zu diesem Zweck angewandt wird.

Schon im Altertum haben Aerzte z. B. Galen bei Fieberkranken zuweilen kalte Abwaschungen und Abreibungen ausführen lassen, doch geschah dies nicht systematisch, was auch gar nicht möglich war, da ihnen ja die thermometrischen Messungen der Körpertemperatur nicht zu Gebote standen. Während der folgenden Jahrhunderte wurde dann die Kaltwasserbehandlung gemäss der zu Anfang angeführten Vorstellung über die Bedeutung des Fiebers perhorresciert, bis erst am Ende des siebenzehnten Jahrhunderts Sydenham und Floyer in England, in Deutschland Siegemund Hahn und seine beiden Söhne für die Kaltwasserbehandlung des Fiebers wieder eintraten. Als der eigentliche Be-

gründer der jetzigen Hydrotherapie des Fiebers muss der Engländer James Currie angesehen werden, der das kalte Wasser besonders in der Form von Uebergiessungen bei Typhus und Scharlach in systematischer Weise anwandte und zugleich auch den Effect dieser Behandlung durch thermometrische Messung der Körpertemperatur festzustellen suchte. In Deutschland war es aber nur Brand in Stettin, der es wagte, wirklich energisch seine Typhuskranken kalt zu baden, bis dann im Jahre 1866 durch die bahnbrechende Arbeit von Bartels und Jürgensen dieser Behandlung des Fiebers eine hervorragende Stellung in der Therapie gesichert wurde. Sie zeigten, wie durch die Wärmeentziehung, wenn sie in der nöthigen Intensität und Häufigkeit angewandt wird, ausserordentlich günstige Erfolge erreicht werden.

Neben den kalten Bädern sind die allmählig abgekühlten Bäder, die kalten Uebergiessungen und die kalten Einpackungen im Gebrauch. Am wirksamsten sind entschieden die kalten Vollbäder, sie setzen am stärksten und am raschesten die Körpertemperatur herab, wie aus den Untersuchungen von Liebermeister (Handbuch der allgemeinen Pathologie I. Band 2. Teil pag. 23. u. folg.) auf das deutlichste hervorgeht. Nur müssen sie in der richtigen Weise gegeben werden; die Temperatur des Wassers darf 20° C. nicht übersteigen — für gewöhnlich kann man die Bäder noch niedriger geben, bis zu 15° C. — und der Patient darf nicht länger als 10 Minuten in dem Bade verweilen. Auch darf man dem Bade keine zu lange Dauer geben, weil in der letzten Zeit eines lange dauernden Bades die Temperatur nur um Bruchteile eines Grades sinkt. Ist eine stärkere Abkühlung nötig, so müssen Bäder von kurzer Dauer in kleinen Zwischenräumen gereicht werden.

Die allmählig abgekühlten Bäder, wie sie zuerst von Ziemssen eingeführt sind, wirken nicht so intensiv,

doch sind sie, da sie für die Patienten weniger unangenehm sind, namentlich bei solchen Patienten zu empfehlen, die einen unbesiegbaren Widerwillen gegen die kalten Bäder haben. Ausserdem ist aber diese Art der Bäder allein anwendbar, wenn schon ein gewisser Grad von Herzschwäche besteht, wenn die Körperperipherie kühl zu werden anfängt bei hohen Temperaturen im Körperinnern. Der Kranke wird dann zuerst in ein warmes Bad gesetzt und erst in geraumer Zeit mit der Abkühlung desselben begonnen. Nach der Veranschlagung Ziemssen's soll die Wirkung eines solchen Bades von 30 Minuten Dauer ungefähr die gleiche sein wie die eines von Anfang an kalten Bades von 10 Minuten Dauer.

Die kalten Uebergiessungen, die zuerst von Currie hauptsächlich, später auch anfangs von Bartels und Jürgensen angewandt wurden, haben eine bedeutend geringere wärmeentziehende Kraft. Es kommt aber noch ein anderer Umstand hinzu, der die Anwendung der kalten Uebergiessungen als wärmeentziehendes Mittel weniger wünschenswert erscheinen lässt; sie sind nämlich für die Patienten noch unangenehmer, als das kalte Vollbad, so dass dieselben sich schwer zu einer Wiederholung dieser Procedur verstehen, während die meisten sich an die kalten Vollbäder bald gewöhnen. Für eine andere Indication sind jedoch die kalten Uebergiessungen von unberechenbarem Vorteil. Wenn die Respiration darniederliegt, die psychischen Kräfte abnehmen, die Kranken soporös werden, so kann man durch kalte Uebergiessungen entweder in der leeren Wanne oder im lauwarmem Bade sehr bald die Thätigkeit der Medulla oblongata und der Grosshirnrinde wieder anregen.

Die kalten Einpackungen endlich sind die am wenigsten wirksame Form der Kaltwasserbehandlung, doch haben sie den Vorteil, dass sie sich ohne grosse Vorbereitungen und Hülfsmittel leicht ausführen lassen

und auch für die Patienten wenig Unannehmlichkeiten mit sich bringen.

Es erübrigt noch einiges über die Wirkung der Wärmeentziehung auf den menschlichen Körper überhaupt zu sagen. Die Körpertemperatur der Warmblüter sucht sich im gesunden Zustande auf ihrer ganz bestimmten Höhe zu erhalten. Wird dem Organismus durch irgendwelche Umstände eine grössere Quantität Wärme entzogen, so ersetzt er den Verlust durch vermehrte Wärmeproduction. Durch die Untersuchungen von C. Barth und E. Wahl ist es festgestellt, dass es bei Fieberkranken ähnlich ist; wird einem solchen durch ein kaltes Bad ein Quantum Wärme entzogen, so sucht der Organismus durch vermehrte Production den Verlust an Wärme zu decken, den er durch das kalte Wasser erlitten hat. Aber diese Wärmeregulierung wird nach kurzer Zeit unzureichend, wenn die Wärmeentziehung von hinreichender Intensität gewesen ist. Diese Unzulänglichkeit der Wärmeregulierung tritt bei Fieberkranken viel rascher ein als bei Gesunden. Ferner hat die Beobachtung gezeigt, dass, wenn intensive Wärmeentziehungen stattgefunden haben, eine Nachwirkung folgender Art sich einstellt: Wenn auch während der Dauer der Wärmeentziehung die Temperatur der peripheren Teile bedeutend herabgegangen ist, diejenige der inneren sich aber nicht wesentlich gesenkt oder im Gegenteil sich noch etwas vermehrt hat, so findet bald nach dem Aufhören der Wärmeentziehung ein Ausgleich zwischen der Temperatur der peripheren Teile und der inneren Organe statt, so dass die allgemeine Körpertemperatur sinkt. Die Wirkung der Kaltwasserbehandlung ist aber nicht bei jedem Individuum dieselbe; durch zahlreiche Beobachtungen — Liebermeister 4708 Fälle, Leichtenstern fast 2000 Fälle — ist es sicher gestellt, dass männliche Individuen viel mehr auf wärmeentziehende Proceduren reagieren als weibliche. Wahrscheinlich ist dies zurück-

zuführen auf die im Allgemeinen bei dem weiblichen Geschlechte vorhandene stärkere Entwickelung des Panniculus adiposus. Auch kühlen sich Kinder viel rascher ab als Erwachsene, so dass man bei ihnen durch einige nasskalte Einwickelungen dasselbe Resultat erreichen kann wie bei Erwachsenen durch ein kaltes Vollbad. Der Grund dafür dürfte wohl zu suchen sein in der im Vergleich zum Körpervolumen unverhältnissmässig grossen Ausdehnung der Körperoberfläche. Noch eine weitere Verschiedenheit hat sich bei diesen Untersuchungen ergeben. Nach Liebermeister ist nämlich die Wirkung der kalten Bäder während der Nacht grösser als am Tage; selbst wenn man die durch die Tagesschwankungen verursachten Temperaturveränderungen berücksichtigt, so ergiebt sich doch noch immer ein Ueberschuss in der Wirkung zu Gunsten der während der Nacht verabreichten Bäder. Ein Hauptpunkt aber ist in der Kaltwasserbehandlung des Fiebers jedenfalls, dass man die wärmeentziehenden Proceduren in solcher Intensität und mit solcher Häufigkeit anwendet, dass wirklich eine dauernde Herabsetzung der Temperatur erreicht wird.

Die kalten Bäder oder die anderen Methoden der Anwendung des kalten Wassers können in viel ausgedehnterem Maasse gebraucht werden, als man früher meinte. Man war zuerst der Ansicht, dass namentlich bei Erkrankungen der Respirationsorgane die starken Wärmeentziehungen schädlich einwirkten; durch vielfältige Erfahrung hat sich dies als ein Irrthum herausgestellt. Im Gegenteil auch hier sind sie von Nutzen, indem durch den Reiz des kalten Wassers die Athmung tiefer wird, bis dahin zur Athmung nicht verwendete Lungenpartien wieder zur Thätigkeit angeregt werden, indem Husten hervorgerufen und so die Expektoration befördert wird. Ein weiterer Vorteil der Bäder liegt auch darin, dass sie die Reinlichkeit befördern, nässende Eczeme verhüten, dass bei ihrer Anwendung die Lage

des Kranken oft gewechselt und so Decubitus und Lungenhypostasen vermieden werden. Contraindiciert sind die kalten Bäder nur bei bedeutender Schwäche des Herzens und unregelmässiger Action desselben, mag dieselbe nun durch die Krankheit selbst oder auf andere Weise hervorgerufen sein, ferner wenn eine starke Abkühlung der peripheren Körperteile schon eingetreten, während noch eine hohe Temperatur der inneren Organe besteht. Auch bei Darmblutungen im Typhus vermeidet man lieber kalte Bäder von der theoretischen Ueberlegung ausgehend, dass bei starker Abkühlung der Haut und Contraction der oberflächlichen Blutgefässe ein Zuströmen des Blutes nach den inneren Organen veranlasst werde und so leicht eine Darmblutung hervorgerufen werden könne. Ob dies wirklich der Fall ist, hat bis jetzt durch praktische Erfahrungen noch nicht festgestellt werden können.

Wenn man nun die Literatur durchgeht, um sich darüber eine Ansicht zu bilden, wie die Kliniker und praktischen Aerzte sich zu der Kaltwasserbehandlung des Fiebers stellen, so kann man dieselben in drei Gruppen einteilen:

Die erste Gruppe besteht aus den absoluten Gegnern der Fieberbehandlung durch das kalte Wasser;

die zweite Gruppe umfasst die extremen Hydriatiker die jede Behandlung des Fiebers durch interne Antipyretica verwerfen, dagegen die Kaltwasserbehandlung energisch durchgeführt wissen wollen;

zu der dritten Gruppe endlich gehören diejenigen Aerzte, welche je nach der Indication und je nach den Umständen Kaltwasserbehandlung oder interne Antipyretica oder beides zusammen anwenden.

Hauptvertreter der ersten dieser drei Gruppen ist Glaeser, Oberarzt am Hamburger allgemeinen Krankenhause, derselbe giebt in Nr. 12 der deutschen medizinischen Wochenschrift 1884 eine Zusammenstellung über 102 Typhusfälle, die ohne jede Antipyrese behandelt

wurden, mit nur 3 Todesfällen. Er vergleicht zuerst die Ergebnisse der verschiedenen Behandlung des Typhus auf den verschiedenen Stationen des Krankenhauses; die Fälle, die mit Bädern behandelt wurden, sind an Zahl etwas geringer als die gar nicht behandelten (368 : 937). Die Mortalität betrug bei ersteren 63, bei letzteren 68, so dass aber die Mortalität etwas zu Ungunsten der Kaltwasserbehandlung sprechen würde. Da man aber nicht weiss, in welcher Weise dieselben verabfolgt wurden, so kann man kein Urteil über diese Statistik abgeben. Was nun die 102 Fälle, auf die sich Glaeser hauptsächlich stützt, anbelangt, so sagt er selbst, das bei diesen Kranken Bäder von 27—28°, kalte Einpackungen des Thorax bei Bronchitis und Pneumonie, Wasserkissen — „wesentlich zum Zweck der Erzielung eines gleichmässigen Widerstandes in der Unterlage, gelegentlich auch zur Beruhigung eines hydropathisch imprägnierten Assistengewissen“ — angewendet wurden. Wenn man nun auch zugeben muss, dass diese Bäder, Einpackungen und Wasserkissen zur Herbeiführung einer kräftigen Temperaturherabsetzung ungenügend sind, so lässt sich doch anderseits auch nicht leugnen, wie es ja durch zahlreiche Beobachtungen constatiert ist, (Naunyn, Kritisches und Experimentelles zur Lehre vom Fieber und von der Kaltwasserbehandlung) dass auch durch Anwendung von Wasser von höherer Temperatur, die aber noch bedeutend unter dem Niveau der Körpertemperatur, besonders aber der fieberhaften liegt, namentlich wenn eine solche Wärmeentziehung längere Zeit andauert, eine Herabsetzung der Temperatur erreicht wird. Man kann also Glaeser nicht zugeben, dass seine Kranken ohne Wasser behandelt sind. Ausserdem aber stehen dieser einen Statistik von Glaeser doch viele andere gegenüber, die gerade das Gegenteil beweisen.

Dem Standpunkte Glaeser's nähert sich Curschmann, der erst bei hohen Fiebertemperaturen die Kaltwasser-

behandlung angewandt wissen will, bei mittleren sich aber exspektativ verhält und einer indifferenten Behandlung den Vorzug giebt.

Ganz entgegengesetzt den Annahmungen Glaeser's sind diejenigen der zweiten Gruppe, deren Hauptvertreter Brand in Stettin und Vogl in München sind.

Brand stellt in seinem Buche über Typhusbehandlung folgende fünf Indikationen für die Kaltwasserbehandlung:

1. Schutz des Gehirns und Nervensystems vor dem vereinigten Angriff des Giftes, der Fieberhitze und des krankhaft veränderten Blutes;

2. Beschränkung der Einwirkung des Typhusgiftes auf das Blut und dadurch Verhütung der Degeneration und ihrer Folgezustände;

3. Verhütung der Bildung oder frühzeitige Ausscheidung der Typhusprodukte;

4. Erhaltung der Kräfte und Verminderung der Konsumtion;

5. Verhütung und Beseitigung der Lokalerkrankungen.

„Allen diesen Indikationen", sagt er, „mit Medikamenten zu genügen, ist unmöglich, dagegen ist es nicht schwer allen diesen Anforderungen mittelst des Wassers auf eine ebenso einfache wie vollkommene Weise zu entsprechen." Im folgenden führt er dann aus, dass das kalte Wasser besonders in der Form der kalten Uebergiessungen belebend auf das Centralnervensystem einwirke; ferner wirke das kalte Bad fieberwidrig, wenn es nur in der richtigen Temperatur und Dauer angewandt werde, da es dann immer gelänge, die Temperatur herabzusetzen. Durch Anregung der Haut durch das kalte Wasser werde aber auch die Hautthätigkeit vermehrt und überhaupt werde durch Anwendung des kalten Wassers die Lebensthätigkeit des ganzen Organismus neu belebt und gesteigert. Am Schlusse des Kapitels über die Behandlung des Typhus

spricht er sich dahin aus, dass nach seiner Ansicht die Kaltwasserbehandlung vollkommen genüge und dass nur Zweckmässigkeitsgründe für die Anwendung von inneren Mitteln maassgebend sein könnten.

In gleich bestimmter Form tritt Vogl für die strenge und alleinige Kaltwasserbehandlung des Typhus ein. Derselbe berichtet über diese Methode der Typhusbehandlung in dem deutschen Archiv für klinische Medizin Band 36 und 37 folgendes: In den Jahren von 1875 bis 1882 wurden 520 Kranke mit 28 Todesfällen auf diese Weise behandelt — kaltes Bad von 14° R und einer Viertelstunde Dauer bei 39° Rectumtemperatur, durchschnittlich alle 3 Stunden, Sommer und Winter in ungeheizter Baracke mit Tag und Nacht offenen Fenstern — während in den anderen Abtheilungen bei milderer Wasserbehandlung vereinigt mit inneren Antipyreticis unter 610 Erkrankungsfällen 53 Todesfälle vorkamen. Es ist also das Resultat bei der strengen Kaltwasserbehandlung ein bedeutend günstigeres als bei der combinierten Methode. Nun muss man aber auch bedenken, dass die Patienten alle junge kräftige Leute ohne sonstige körperliche Fehler waren und dass desshalb diese Art der Kaltwasserbehandlung in Militärspitälern zu empfehlen und von gutem Erfolge ist, dass aber die Verhältnisse in Civilspitälern, Universitätskliniken und in der Privatpraxis nicht so günstig liegen. Hier bestehen die Kranken aus Individuen beiderlei Geschlechts mit dem verschiedensten Alter, den verschiedensten Konstitutionen, ausserdem oft noch mit anderen Gebrechen behaftet. Für diese Krankenkategorie wird man entschieden Modifikationen der strengen Kaltwasserbehandlungen eintreten lassen müssen, die Temperatur und Dauer der Bäder der Natur des einzelnen Individuum anpassen und sehr oft auch zu den inneren Antipyreticis seine Zuflucht nehmen müssen. Hier ist ganz sicher einer Kombination von Kaltwasserbehandlung und inneren Antipyreticis der Vorzug zu geben.

Als dritter Vertreter dieser Gruppe wäre noch Winternitz zu nennen. Er spricht sich in mehreren Artikeln in der Wiener medizinischen Presse, die veranlasst sind durch den Widerspruch der Pariser Professoren Germanin Sée, Dujardin-Beaumetz und Peter gegen die consequente Wasserbehandlung des Typhus in der Discussion der Academie de medecine zu Paris. sehr energisch für eine consequent durchgeführte Kaltwasserbehandlung bei dem Typhus aus. Er legt das Hauptgewicht darauf, dass diese Behandlung möglichst frühzeitig begonnen werde: in diesem Falle werde jeder auch noch so schwere Typhusfall frei oder doch nahezu frei von irgendwelchen schwereren Störungen des Nervensystems bleiben und ein vollständiges Darniederliegen der organischen Funktionen, wie es bei Typhuskranken, die nur mit inneren Antipyreticis behandelt, fast ausnahmslos zu beobachten sei, vollständig vermieden. Er schreibt der Kaltwasserbehandlung nicht allein den Vorteil einer schnellen Temperaturherabsetzung zu, sondern ähnlich wie Brand glaubt auch er, dass die Kaltwasserbehandlung durch ihren erregenden Einfluss auf das Centralnervensystem, durch ihre belebende Wirkung auf alle Organe des menschlichen Körpers bei der Behandlung des typhösen Fiebers von besonderem Nutzen sei. Als Beweis für die Richtigkeit seiner Behauptung führt er die Statistik der preussischen und deutschen Armee an, in der seit der allmähligen Einführung der Brand'schen Kaltwasserbehandlung von dem Jahre 1865 an die Mortalität der Typhuskranken von 25% bis auf 8% herabgesunken sei. Die Statistik der österreichischen und französischen Armee, bei denen die Kaltwasserbehandlung nicht angewandt wurde, weist dagegen eine Mortalität von 27% bei der österreichischen und von 36,9% bei der französischen Armee auf.

Die dritte Gruppe endlich, die den grossen Nutzen der Kaltwasserbehandlung rückhaltlos anerkennt, aber von einer rein schematischen Anwendung derselben ab-

sieht, sondern dieselbe den Umständen und Indicationen anpasst, ausserdem aber die inneren Antipyretica als schätzenswerthe Hülfsmittel in Anwendung bringt, umfasst die Mehrzahl der Kliniker und praktischen Aerzte. Ihre Hauptvertreter sind diejenigen, welche an den Universitätskliniken die Kaltwasserbehandlung eingeführt und für ihre Verbreitung eine ausserordentliche Thätigkeit entwickelt haben. Es sind besonders Jürgensen, Bartels und Liebermeister, die durch ihre Statistiken nachgewiesen haben, dass sie durch ihre combinierte Behandlung und den einzelnen Individuen angepasste Methode der Kaltwasserbehandlung die gleich guten Resultate erzielt haben als die extremen Hydriatiker. Sie führen als Grund für ihre combinierte Behandlung an die ausserordentliche Verschiedenheit der in den Kliniken zur Behandlung kommenden Individuen sowohl nach Alter und Geschlecht als auch nach Körperconstitution und Ernährungszustand. Diese grosse Verschiedenheit mache eine schematische und consequente Kaltwasserbehandlung, wie sie von Brand und Vogl verlangt werde, unmöglich, man müsse sie für die einzelnen Individuen modificieren, zuweilen ganz unterlassen. In diesen Fällen böten nun die inneren Antipyretica ein schätzenswerthes Hülfsmittel.

Es lässt sich nicht leugnen, dass diese Anschauungen am meisten für sich einnehmen. Es mag ja für Militärspitäler, wo nur Menschen von ungefähr gleichem Alter, die sonst fehlerfrei sind, zur Behandlung kommen und wo auch noch Gründe der Billigkeit mitsprechen, die Kaltwasserbehandlung allein und besonders die extreme die einzig richtige sein. Für Universitätskliniken jedoch und namentlich für die Privatpraxis, wo oft die Hülfsmittel zu einer einigermassen consequenten Durchführung der Kaltwasserbehandlung fehlen, wird zwar in erster Linie darauf zu sehen sein, dass diese nach Möglichkeit in Anwendung gezogen werde, doch bilden die Antipyretica, besonders die in der neueren Zeit in

die Therapie eingeführten nicht zu unterschätzenden Hülfsmittel bei der Bekämpfung des Fiebers.

Es ist zwar in Vorstehendem besonders von der Kaltwasserbehandlung des Fiebers bei dem Abdominaltyphus gesprochen worden, weil bei dieser Krankheit diese Art der Fieberbehandlung am meisten in Anwendung gekommen ist, es sind jedoch die gleichen Erfolge auch bei den anderen Infectionskrankheiten erreicht worden und wird von den Autoren nicht allein die prompte Herabsetzung der Temperatur, sondern auch der ausserordentlich heilsame Einfluss der Kaltwasserbehandlung auf das Centralnervensystem, die Respiration, überhaupt alle vitalen Funktionen des menschlichen Organismus immer wieder und wieder betont.

Um den Wert der inneren Antipyretica festzustellen, ist es notwendig, die seit ihrer Einführung in die therapeutische Praxis von den verschiedenen Autoren mit ihnen gemachten Erfahrungen kurz darzulegen.

Chinin.

Von allen internen Antipyreticis ist das Chinin zuerst in Anwendung gebracht worden. Da dessen specifische Wirkung bei der Malaria schon lange bekannt war, so kam man auch zu der Ansicht, dass es überhaupt bei allen fieberhaften Krankheiten wirken müsse. Diese Vermutung erwies sich als richtig, jedoch ist die Wirkung des Chinin bei der Malaria und bei dem Fieber überhaupt eine verschiedene. Bei der ersteren Krankheit wirkt es als Specificum, bei ihr sind kleinere Dosen von Einfluss auf den Gang der Krankheit, sie bringen den ganzen Krankheitsprocess zum Verschwinden, während bei den übrigen fieberhaften Krankheiten bedeutend grössere Dosen angewandt werden müssen, um eine Remission des Fiebers zu erzeugen.

Was nun zunächst die physiologischen Wirkungen des Chinin anbelangt, so haben die vielen experimentellen Untersuchungen zu folgendem Ergebnis geführt. In den Magen gebracht werden die Chininsalze hauptsächlich hier schon resorbiert, da die Salzsäure und Milchsäure des Magensaftes ihre Löslichkeit und in Folge dessen auch ihre Resorbierbarkeit bedeutend erhöhen, während der alkalische Dormsaft sie schwerer löslich macht und die Galle mit ihnen schwer lösliche gallensaure Salze bildet. Dass aber der grösste Teil der eingeführten Chininsalze resorbiert wird, beweist der Umstand, dass in den Kothmassen keine oder nur Spuren von ihnen gefunden werden. Die Ausscheidung erfolgt in allen Sekreten, besonders im Harn; sie beginnt sehr rasch und ist nach 12 Stunden fast vollständig vollendet. Kleinere Dosen haben auf den Magen keine Einwirkung, grössere rufen Uebelkeit und Erbrechen hervor; diese Erscheinungen treten bei Fieberkranken früher auf als bei Gesunden. Die Milz wird bei Omnivoren kleiner, fester und derber, auch wenn vorher die Nerven durchschnitten waren; ob dies durch Zusammenziehen der kontraktilen Elemente geschieht, ist noch zweifelhaft. Grössere Dosen verlangsamen nach der Mehrzahl der Beobachter die Herzthätigkeit und erniedrigen den Blutdruck. Die Einwirkungen des Chinin auf das Nervensystem sind folgender Art: Nach Dosen von 1—2 gr. tritt Abnahme der Tastempfindlichkeit, Ohrensausen, Eingenommensein des Kopfes auf, erst nach grösseren Gaben steigert sich letzteres zur Verwirrung der Ideen, Kopfschmerz und Schwindelgefühl. Das Ohrensausen wird stärker, Gehörshallucinationen treten auf, die Hörschärfe nimmt ab. Ebenso sinkt auch die Sehschärfe und das Gesichtsfeld erscheint verschleiert. Werden diese Gaben wiederholt, so steigern sich die Erscheinungen. Delirien treten auf, der Gang wird taumelnd, vollständige Taubheit und Blindheit treten ein, Sprachstörungen bis zur

Stummheit. Nach noch grösseren Dosen kann der Tod erfolgen durch Respirationslähmung, die auch noch nach Durchschneidung des Vagus zu Stande kommt.

Die wichtigste Wirkung des Chinin ist jedenfalls sein Einfluss auf die Körpertemperatur. Bei Gesunden wird dieselbe durch das Chinin gar nicht oder nur unbedeutend herabgesetzt, wenn es auch wahrscheinlich ist, dass, wenn nur genügende Dosen verabreicht werden, dies doch in gewissem Maasse geschieht. Bei den acuten Infectionskrankheiten ist das Chinin und zwar allein in der Absicht, die fieberhafte Körpertemperatur herabzusetzen, zuerst von Vogt in Bern bei dem Abdominaltyphus und dem akuten Gelenkrheumatismus angewandt worden, der seine diesbezüglichen Erfahrungen in der schweizerischen Monatsschrift für praktische Medizin, Jahrgang 1859, veröffentlicht hat. Er spricht sich dahin aus, dass das Chinin bei diesen beiden Krankheiten nicht in den kleinen Dosen wie bei der Malaria gegeben werden dürfe, sonst bekomme man gar keine Wirkung. Er hat in 150 Fällen von Typhus und akutem Gelenkrheumatismus das Chinin in so hohen Dosen gegeben, dass der sogenannte Chininrausch zu Stande kam, und dann immer eine antipyretische Wirkung konstatieren können. Dieser Effect wurde fast immer erzielt nach einer einmaligen Dosis von 15—20 Gran (0,9—1,2 gr.) mit nachfolgenden Dosen von 3—5 Gran (0,18—0,3 gr.) in zweistündlichen Intervallen bis im Ganzen ungefähr 25—30 Gran (1,5—1,8 gr.) verbraucht waren. Er konnte den Eintritt der Wirkung nach ungefähr 12 Stunden feststellen und war um dieselbe Zeit der Puls um 15—30 Schläge langsamer; die Symptome des Chininrausches waren um diese Zeit verschwunden. Bei kleineren Dosen Chinin, 8—10 Gran (0,48—0,6 gr.) hat Vogt nie ein Sinken der Körpertemperatur beobachtet, doch will er nicht in Abrede stellen, dass durch öfter wiederholte Dosen in dieser Grösse, namentlich wenn sie noch um

einige Gran höher gegriffen werden, das Fieber langsam und stetig herabgedrückt werden kann.

In dem deutschen Archiv für klinische Medizin Band III, 1867 hat Liebermeister seine Beobachtungen über das Chinin niedergelegt, die er in von Ziemssen's Handbuch der allgemeinen Therapie durch Mitteilung weiterer Untersuchungen vervollständigt hat. Seit 1858 hat Liebermeister in mehr als 600 Typhusfällen das Chinin als Antipyreticum, nach Vogt's Empfehlung in grossen Dosen, angewandt. In der Mehrzahl der Fälle war neben den gewöhnlichen exspektativen Mitteln Chinin die einzige Substanz von Belang; in vielen wurden jedoch nebenbei und zwar stets, wenn Abendtemperaturen von über 39° eintraten, Vollbäder von 20—24° und 10 Minuten Dauer, zuweilen allmählich abgekühlte Bäder, kalte Uebergiessungen und Einwickelungen sowie von inneren Mitteln Veratrin und Digitalis angewandt. Das Chinin anlangend, hebt er zuerst hervor, dass bei dem Typhus weit grössere Dosen als bei Intermittens notwendig sind, und zwar gab Liebermeister entweder 0,6 gr. in mehrstündlichen Intervallen oder bei empfindlichen Patienten einmal die volle Dosis, dann ein- bis zweistündlich die geteilte. Aus den mitgeteilten zwanzig Krankengeschichten an drei verschiedenen Orten gesammelt ergiebt sich:

1. „Bei gleichen Chinindosen ist die Wirkung auf die Temperatur in der Grösse sehr verschieden und die Intensität des Heileffects hängt von sehr verschiedenen Umständen ab."

2. „Das Chinin wirkt besser, wenn seine Wirkung mit dem spontanen Sinken der Temperatur zusammenfällt.

3. „Der Heileffect ist um so grösser, je länger die Krankheit schon besteht."

4. „Nur ausnahmsweise ist kein Einfluss auf die Temperatur zu bemerken."

5. „Bei relativ günstigem Verlauf der Krankheit

hat das Chinin eine grössere Wirkung", so dass also Liebermeister ihm eine Wichtigkeit für die Prognose zuschreibt.

Nach dem Sinken der Temperatur hat Liebermeister ebenfalls ein Heruntergehen der Pulsfrequenz beobachtet; er betrachtet dasselbe entgegen anderen Autoren, die es als directe Wirkung des Chinin hinstellen, als einfach durch die niedrigere Temperatur bedingt. Er folgert dies aus dem Umstand, dass der tiefste Stand der Pulsfrequenz dem tiefsten Stand der Körpertemperatur zeitlich nachfolgt und dass andererseits bei dem Wiederansteigen der Temperatur die Pulsfrequenz erst später in die Höhe geht. Ein Abnehmen der Störungen des Nervensystems konnte er nach dem Chinin ebenfalls konstatieren.

In einer späteren Publikation hält er ebenfalls noch an der Grösse der Dosis fest und spricht sich dann im Folgenden über die Wirkung des Chinin bei anderen fieberhaften Krankheiten aus. Ausser bei dem Abdominaltyphus hat Liebermeister das Chinin angewandt bei croupöser Pneumonie, Blattern, Scharlach, akutem Gelenkrheumatismus, Meningitis cerebrospinalic epidemica, akuter Miliartuberkulose. Misserfolge hat er bei ausreichender Dosis nie gehabt. Am wirksamsten zeigte sich das Chinin bei der Pneumonie, andrerseits erwies sich das Fieber bei dem akuten Gelenkrheumatismus, der akuten Miliartuberkulose, der Meningitis cerebrospinalis und das Eiterungsfieber bei Variola am meisten resistent. Im Allgemeinen lässt sich nach Liebermeister von dem Chinin eine um so sichere Wirkung erwarten, je mehr das Fieber einer Continua mit normalen Tagesschwankungen entspricht.

In Nr. 8 und 9 des ärztlichen Intelligenzblattes, Jahrgang 1875, hat Oeffner Beobachtungen über die Anwendung des Chinin bei dem Abdominaltyphus veröffentlicht. Es wurden meistens 2 gr. salzsauren Chinins, selten nur 1,0 gr. bei hochgradiger Herz-

schwäche, der schnelleren Resorption wegen in Lösung gegeben vorzugsweise in den späten Nachmittagsstunden. Am andern Morgen war eine deutliche Temperaturherabsetzung, durchschnittlich um 1,6° zu konstatieren, die über den grössten Teil des Tages anhielt. Freilich verursachten diese grossen Dosen Uebelkeit, Eingenommensein des Kopfes, Ohrensausen, zuweilen Erbrechen, doch verloren sich diese Erscheinungen meist bald, und waren dieselben nie so heftig, dass man deshalb von der Verabreichung des Chinin hätte Abstand nehmen müssen. Oeffner glaubt deshalb nach seinen Erfahrungen das Chinin als ein sehr wirksames, temperaturherabsetzendes Mittel empfehlen zu dürfen.

Schullert, Steiner und Ladendorf teilen günstige Wirkungen des Chinin bei den Pocken mit, während Maudeville und Popow mit ihm ungünstige Erfahrungen bei dieser Krankheit gemacht haben.

Aus allen angeführten Beobachtungen geht also mit Bestimmtheit hervor, dass dem Chinin, wenn es in genügend grosser Dosis verabreicht wird, eine das Fieber der akuten Infektionskrankheiten herabsetzende Wirkung nicht abzusprechen ist, wenn auch nach seiner Aufnahme in den Organismus zuweilen oder vielmehr fast immer bei den grossen Dosen, die zu einer einigermassen erheblichen Temperaturherabsetzung nothwendig sind, unangenehme Nebenerscheinungen auftreten.

Salicylsäure und salicylsaures Natron.

Nachdem von der Salicylsäure zuerst die antiseptische Wirkung konstatiert worden war, kam Buss auf den Gedanken, sie als inneres Antipyreticum zu verwenden, indem er bei ihr eine gleiche Wirkung voraussetzte wie bei dem Chinin, das ja auch hervorragende antiseptische Eigenschaften entwickelt.

Buss (Deutsches Archiv für klinische Medizin Band XV, 1875, pag. 457 und folgende) stellte zuerst

an einigen nichtfiebernden Kranken und an sich selbst Versuche mit der Salicylsäure an. Als Maximaldosis hat er bei Nichtfiebernden 4 gr. gegeben; es erfolgten darauf folgende Symptome: Schlechter Geschmack, ein brennendes Gefühl auf der Rachenschleimhaut, Congestion nach dem Kopf. Das subjektive Wärmegefühl war erhöht, mitunter trat leichter Schweiss ein. Das Gesicht und Gehör waren vermindert; trotz der zuweilen auftretenden Uebelkeit war der Appetit niemals gestört. Auf eine Dosis von 3 gr. erfolgte bei Einzelnen nach 2—3 Stunden Ohrensausen, das nach 6 Stunden wieder verschwunden war. Dasselbe konnte Buss an sich selbst beobachten, doch war das Ohrensausen, wenn er seine Aufmerksamkeit auf etwas richtete, nicht mehr zu bemerken. Schwerhörigkeit konnte er bei diesen Dosen nur ein einziges Mal konstatieren. Das Allgemeinbefinden war ausser in der ersten Viertelstunde nicht verändert. Was aber das Wichtigste ist, bei Gesunden konnte Buss niemals irgend eine Herabsetzung der Temperatur oder der Pulsfrequenz feststellen. Bei einem Versuch war die Temperatur nach Verabreichung der Salicylsäure etwas erhöht. Constant war dagegen bald nach der Einverleibung des Medicaments ein Ansteigen der Pulsfrequenz und zwar in einem Falle bis zu 105 Schlägen in der Minute zu beobachten. In diesem Stadium war auch Unruhegefühl, umnebeltes Sehen, in einem Falle deutliches Flimmern vorhanden, die Gehörschärfe hatte merklich abgenommen. Ohrensausen fehlte dagegen in diesem frühen Stadium vollständig und trat immer erst nach Ablauf von 3—4 Stunden ein. Irgendwelche Beeinflussung des Centralnervensystems, allgemeine Abgeschlagenheit, Herabstimmung der Energie, andere unangenehme Symptome, wie sie nach grösseren Dosen anderer Arzneimittel aufzutreten pflegen, fehlten.

Fieberkranke ertragen viel grössere Dosen als Gesunde; er gab bis zu 10 gr. in zweimaligen, bald

auf einander folgenden Dosen, ohne irgendwelche bedeutende Nebenerscheinungen zu haben. Es traten vorübergehendes Ekelgefühl, Obrensausen, doch sonst nicht die geringsten Erscheinungen auf, besonders wurde der Appetit nie gestört. Bei allen Kranken konnte er eine kräftig die Temperatur herabsetzende Wirkung konstatieren, auch die Pulsfrequenz ging entsprechend herunter, doch schien sie gleich nach der Verabreichung des Mittels zuerst noch etwas zu steigen. Bei vielen trat auf die Salicylsäure hin Schlaf ein und zwar bei solchen, die wegen des Fiebers denselben längere Zeit hatten entbehren müssen. Eine narkotische Wirkung auf das Centralnervensystem hat die Salicylsäure jedenfalls nicht, da Buss niemals Somnolenz beobachtet hat. Auch sonst traten nie Störungen des Centralnervensystems ein z. B. Delirien, Convulsionen, physische Aufregung, Krämpfe oder Lähmungen.

Die erheblicheren Temperaturerniedrigungen durch Salicylsäure gehen meist unter profuser Schweissabsonderung vor sich und gerade durch diese scheint eine erhebliche Wärmeausgabe ermöglicht zu werden. Die Respirationsfrequenz sinkt bei Abfall des Fiebers ebenfalls. Buss konstatierte, dass was die grösste Wirksamkeit der Salicylsäure anbelangt, ähnliche Verhältnisse vorliegen wie bei dem Chinin. Je mehr nämlich die Wirkung der Salicylsäure mit den natürlichen Remissionen des Fiebers zusammenfällt, um so grösser ist dieselbe, während man sie bei dem Ansteigen des Fiebers zuweilen vermisst.

Die Kranken, mit denen Buss seine Versuche anstellte, betrafen 5 Fälle von Typhus, 2 Fälle von Rheumatismus articulorum acutus, 2 Fälle von Erysipelas. Bei den beiden Erysipelfällen war die Wirkung nicht so prägnant, dagegen konnte er feststellen, dass die Salicylsäure bei Gelenkrheumatismus geradezu als Specificum wirkt. Am Schlusse seiner Arbeit kommt Buss zu dem Ergebnis, dass die Salicylsäure ein aus-

gezeichnetes fieberherabsetzendes Mittel ist, welches zwar ebenso wie das Chinin gewisse unangenehme Nebenerscheinungen hervorruft, die jedoch nicht so stark sind, dass sie die Anwendung der Salicylsäure verbieten.

Zu ganz ähnlichen Resultaten über die Wirksamkeit der Salicylsäure bei den akuten fieberhaften Krankheiten ist Liebermeister durch seine Versuche gekommen, wenn er auch in einzelnen Punkten eine andere Ansicht ausspricht als Buss. (Handbuch der allgemeinen Therapie von H. von Ziemssen, 2. Teil: Antipyretische Heilmethoden von Dr. C. Liebermeister.) Er wandte die Salicylsäure bei verschiedenen Infektionskrankheiten an, Pneumonie, Typhus, Gelenkrheumatismus und Scharlach. In allen Fällen konnte er durch eine Gabe von 4—6 gr. einen prompten Temperaturabfall erzielen, wenn derselbe auch bei den einzelnen Krankheiten und Individuen verschieden ausfiel. Die stärkste Abnahme der Temperatur fällt nach Liebermeister auf die 4. bis 6. Stunde nach der Einverleibung und muss deshalb, wenn man die stärkste Wirkung auf die Zeit zwischen Mitternacht und Morgen verlegen will, die Salicylsäure in den späten Abendstunden gegeben werden. Er konnte im Gegensatz zu Buss nach seinen Untersuchungen nicht konstatieren, dass die Pulsfrequenz in gleichem Maasse fällt wie die Temperatur, und glaubt er deshalb, dass die Salicylsäure eine die Herzthätigkeit beschleunigende Wirkung habe. Bei höheren Graden von Herzschwäche hält Liebermeister daher die Salicylsäure nicht für anwendbar. Es ist noch anzuführen, dass Liebermeister abweichend von Buss, der nie einen Collaps beobachtete, in einzelnen Fällen nach Anwendung der Salicylsäure, namentlich wenn die Temperatur unter starker Schweissabsonderung schnell sank, einen gewissen Grad von Collaps eintreten sah. Der Collaps hatte zwar nichts Bedenkliches und verschwand bald wieder nach An-

wendung der gewöhnlichen Reizmittel. Liebermeister glaubt, dass derselbe nach der Salicylsäure deshalb häufiger vorkomme als bei dem Chinin, weil erstere die Temperatur rascher herabsetze. Das Bestehen einer bedeutenden Herzschwäche betrachtet er als Kontraindikation gegen die Anwendung der Salicylsäure und verabfolgt er dieselbe nicht mehr, sobald die Pulsfrequenz ungewöhnlich hoch ist oder irgendwelche Anzeichen einer beträchtlichen Verminderung der Herzarbeit sich einstellen. Auch er hält also ebenso wie Buss die Salicylsäure und besonders das salicylsaure Natron wegen seiner weniger reizenden Einwirkung auf die Schleimhäute für ein gut und kräftig wirkendes, fieberherabsetzendes Mittel, das bei allen akuten Infektionskrankheiten, wenn in dem einzelnen Falle keine Kontraindikation besteht, in Anwendung gebracht werden kann.

Benzoësäure und benzoësaures Natron.

Die Benzoësäure und das benzoësaure Natron wurden anfangs nur als Expectorans therapeutisch verwendet, bis Klebs und nach ihm Brown und Schneller auch die antipyretische Wirkung grösserer Dosen des benzoësauren Natrons konstatierten.

Grosse Gaben 10—20 gr. pro die haben bisweilen einen starken Abfall des Fiebers zur Folge; jedoch unterscheidet sich die Wirkung im wesentlichen nicht von derjenigen des salicylsauren Natron, insbesondere können gelegentlich auch unangenehme Nebenerscheinungen vorkommen. Dieselben bestehen in rauschähnlicher Benommenheit, Somnolenz, Schweissen, ja es können auch Collapse auftreten. Zuweilen wird auch selbst nach grösseren Gaben der Temperaturabfall vermisst; so hat Nothnagel bei einem Kranken mit Typhus recurrens gelegentlich bis zu 60 gr. nacheinander in 48 Stunden (30, selbst 40 gr. pro die) gegeben, ohne die mindeste Einwirkung auf die Fieberhöhe; freilich

bleibt bei dem Rückfalltyphus in der Regel auch die Salicylsäure und das Chinin ohne deutliche antipyretische Wirkung. Ein specifischer Einfluss der Benzoësäure auf irgend eine Infectionskrankheit ist bis jetzt nicht festgestellt; namentlich ist die Behandlung der Rachendiphterie mit grossen Dosen innerlich bei gleichzeitiger örtlicher Anwendung, wie sie von Fürbringer empfohlen wurde, ohne specifische Wirkung, doch ist das benzoësaure Natron nach Rossbach ein vorzügliches Fiebermittel in der Diphterie. Senator giebt an, dass gegen die Polyarthritis rheumatica acuta eine specifisch günstige Wirkung sich erkennen lasse, doch sei dieselbe deutlich geringer als die der hier sicher eingreifenden Salicylsäure; die Benzoësäure habe aber einige Male die Heilung herbeigeführt, nachdem Salicylsäure ohne Nutzen geblieben war. In derartigen Fällen oder wenn die Salicylsäure aus irgend welchen Gründen nicht genommen werden kann, wird man die Benzoësäure in Anwendung ziehen, weil letztere weder im Magen-Darmkanal, noch in den Athmungsorganen irgendwelche Symptome der Reizung hervorruft, während auf Salicylsäure sehr viele Personen erbrechen.

Eine irgendwie allgemeinere und grössere Anwendung als internes Antipyreticum haben jedoch die Benzoësäure und das benzoësaure Natron nicht gefunden, einmal wohl wegen der grossen Dosen, die verabreicht werden müssen, und der Unsicherheit seiner Wirkung, die gar oft ausbleibt, dann aber auch, weil in der neueren Zeit besser und kräftiger wirkende Antipyretica in die Therapie eingeführt sind.

Kairin.

Bei den Versuchen, das Chinin synthetisch darzustellen, entdeckte man eine Reihe von Körpern, von denen der eine das Oxychinolinmethylhydrür sich als antipyretisch wirkend erwies. Filehne ersetzte dieses

Mittel bald durch das wenn auch schwächer so doch länger wirkende Oxychinolinaethyldrür, oder Kairin A, für gewöhnlich schlechthin Kairin genannt. Seine Versuche hat Filehne in der Berliner klinischen Wochenschrift 1883 Nr. 6 veröffentlicht. Filehne ist durch dieselben zu der Ansicht gekommen, dass man bei dem Kairin mehr als bei irgend einem andern Arzneimittel individualisieren müsse. Für ein mittleres Körpergewicht und einen mittleren Ernährungszustand scheinen ihm stündliche Dosen von 0,5 gr. richtig zu sein. Bei schlechten Ernährungsverhältnissen und bei schwächlichen Personen hält es Filehne für angezeigt, mit kleinen Dosen zu beginnen und erst, wenn man sich von der Unwirksamkeit derselben überzeugt hat, zu grösseren überzugehen. Er hat nämlich erlebt, dass unter solchen Umständen bei stündlicher Verabreichung von $^1/_8$ gr. die Temperatur unter 36°, ja bis zu 34,8° sank; übrigens trat in diesen Fällen keineswegs Collaps ein, im Gegenteil war der Puls kräftiger als sonst, auch fühlten die Patienten sich wohl. Um eine einigermassen bedeutende Wirkung zu erlangen, muss nach Filehne das Kairin stündlich gegeben werden und zwar muss man seine Verabreichung mit dem Thermometer controlieren. Er räth, das Fieber nicht weit unter 38° herabzudrücken, da bei tieferem Temperaturabfall das Wiederansteigen der Temperatur meist mit einem Schüttelfrost verbunden sei; wenn aber diese Temperatur überschritten sei, solle man wieder Kairin verabreichen.

Von unangenehmen Nebenerscheinungen hat Filehne zuweilen Kriebeln in der Nase und Schmerzen in der Stirnhöhlen beobachtet, zuweilen auch Erbrechen. Die Schüttelfröste könne man meist vermeiden, wenn man bei dem leisesten Auftreten von Frösteln sofort wieder eine volle Dosis (1.0 gr.) Kairin gebe. Auch die unangenehmen Schweisse könne man umgehen, wenn man vor dem Ansteigen der Körpertemperatur mit dem

Einnehmen des Kairin beginne, da dieselben um so stärker seien, je mehr die Temperatur zum Sinken gebracht werde.

Nach Filehne hat dann Guttmann in der Berliner klinischen Wochenschrift 1883 Nr. 31 seine Erfahrungen über die antipyretische Wirkung des Kairin mitgeteilt. Guttmann hat 11 Fälle von Pneumonie, 10 Fälle von Masern, 4 Fälle von Typhus abdominalis, 2 Fälle von Scharlach, 1 Fall von Erysipel und einen Fall von Febris recurrens mit Kairin behandelt. Er hat bei diesen Krankheitsfällen, um ganz sicher die Wirkung des Kairin studieren zu können, dasselbe zu einer Zeit angewandt, in der ein spontaner Temperaturabfall nicht eintreten konnte. Seine Versuche erstreckten sich meist von den späten Vormittagsstunden bis in die späten Nachmittagsstunden. Die Temperaturmessungen wurden stündlich im Rektum vorgenommen, zuweilen auch halbstündlich. Das Kairin wurde stündlich in Dosen von 0,5—1,0 gr. gegeben und bei dieser Art der Anwendung gelangte er zu folgenden Resultaten: Das Kairin erniedrigt sehr bald und fortlaufend die Temperatur, in 3—4½ Stunden ist in den meisten Fällen dieselbe bedeutend, in vielen Fällen bis zur Norm herabgesetzt. Durch fortlaufend grosse Dosen (1,0 gr.) kann man immer die normale Temperatur erzwingen. Die Wirkung des Kairins war nicht in allen Versuchen gleich stark, wirklich resistent aber blieb bei mehreren Dosen von 1,0 gr. kein einziger Fall. Bei mehreren Dosen von 0,5 gr. kann die antipyretische Wirkung ausbleiben, deshalb ist es immer sicherer, wenn man eine deutliche Temperaturherabsetzung erreichen will, Dosen von 1,0 gr. zu geben.

Der Gang des Temperaturabfalls ist folgendermassen: Nach ¾ Stunden bei einer Dosis von 1,0 gr. ist ein Sinken der Temperatur zu konstatieren, nach längstens 2 Stunden ist das Maximum des Temperaturabfalls von 1—1,5° erreicht. Dieser niedrige Stand

der Temperatur dauert ungefähr 1—1½ Stunden an, worauf dann wieder ein rasches Ansteigen der Temperatur bis zur früheren Höhe erfolgt. Der Abfall der Temperatur geht in vielen Fällen unter Schweissabsonderung vor sich, die mitunter sehr profus sein kann, und zwar ist der Schweissausbruch um so stärker, je rascher die Temperatur fällt. Die Pulsfrequenz nimmt zugleich mit der Temperatur ab, doch nicht in demselben Grade. Cyanose hat Guttmann auf das Kairin nie eintreten sehen, Ohrensausen beobachtete er nur ein einziges Mal, Erbrechen in wenigen Fällen und zwar nur, wenn grössere Dosen längere Zeit gegeben worden waren.

Die durch mehrere grössere Dosen erreichte niedrige Temperatur kann man durch stündliche Gaben von 0,25 gr. auf dem niedrigen Stande erhalten. Wenn die Wirkung des Kairin aufhört, so steigt die Temperatur wieder rasch zu ihrer früheren Höhe an und zwar in zahlreichen Fällen unter einem heftigen Schüttelfrost. Diesen Schüttelfrost kann man meist vermeiden, wenn man die fieberhafte Temperatur nicht bis zur Norm, sondern nur bis 38° herabdrückt.

Die antifebrile Wirkung des Kairin wird durch Wiederholung der Dosis am nächsten Tage nicht abgeschwächt. Durch dasselbe kann man freilich bei allen akuten Infektionskrankheiten das Fieber herabsetzen, der typische Verlauf der Krankheit wird jedoch nicht im geringsten beeinflusst. Im Vergleich zum Chinin, das zur Wirkung eine längere Zeitdauer gebraucht, die dafür aber auch länger anhält, entwickelt das Kairin rasch eine fieberherabsetzende Kraft, die aber auch schon in kurzer Zeit ihr Ende erreicht hat.

Riess, der im städtischen Krankenhause zu Berlin eine methodische und kontinuierliche Kairinbehandlung durchzuführen suchte, hat in der Berliner klinischen Wochenschrift 1883 Nr. 53 seine Erfahrungen veröffentlicht. Seine Beobachtungen erstrecken sich auf

18 Kranke; er gab das Kairin in grösseren Dosen und suchte die Temperatur bis auf die Norm oder bis nahe an dieselbe herabzudrücken und auf diesem niedrigen Stand zu erhalten. Er ist der Ansicht, je konsequenter die Antipyrese durchgeführt werde, um so schlagender seien die Erfolge. Er begann mit einmaligen Dosen von 0,5—1,0 gr. und fand, dass dieselben ohne oder nur von schwacher Wirkung seien. Während der Febris continua eines Typhus oder einer Pneumonie musste er oft 3—4 Dosen von 1,0 gr. in stündlichen Intervallen geben, ehe er einen genügenden Temperaturabfall konstatieren konnte; bei stündlicher Messung gab er, sobald die Temperatur 38° überschritt, 0,5 gr., sobald sie über 39 hinausging, 1,0 gr.

Stärkere Beschwerden bei der Verabreichung des Kairin fehlten, er vermisste Erbrechen, Ohrensausen, Eingenommensein des Kopfes, wenn kleine Dosen verabfolgt wurden. Collaps trat nie ein. Die Herzthätigkeit war nie alteriert, die Pulsfrequenz sank analog der Temperatur. Der Magen vertrug das Kairin gut. Riess hält aber die antipyretische Behandlung mit dem Kairin für umständlich, da man die Verabreichung desselben durch zahlreiche Temperaturmessungen kontrolieren müsse und sich kein Schema dafür aufstellen lasse.

Um nun die Wirkung der Einzeldosen zu verlängern, hat er versucht, grosse Dosen von 1,5—2,0—2,5—3,0 und 3,5 gr. dem Körper einzuverleiben. Letztere Dosis wurde nur ein einziges Mal angewandt und hatte dieselbe einen beängstigenden Erfolg; die Temperatur des betreffenden Patienten sank auf 35,8°, starke Cyanose trat ein, Apathie, Pulsverlangsamung bis zu 36 Schlägen in der Minute war vorhanden; unter Darreichung von Excitantien ging der Zustand jedoch bald vorüber. Der Puls war in 5 Stunden wieder auf 76 Schläge gekommen und die Temperatur in 10 Stunden wieder auf 39,2° gestiegen. Nach einer Dosis von

3,0 gr. hat er keinen solchen Collaps beobachtet. Die antipyretische Wirkung war bei 3,0 gr. nicht stärker als bei 2,5 gr. und 2,0 gr. und bei 1,5 gr. nicht stärker als bei 1,0 gr. Riess ist deshalb bei Dosen von 2,5 gr. und 2,0 gr. stehen geblieben. Auch diese Dosen hat er methodisch und kontinuierlich angewandt, nur begnügte er sich, die Temperatur unter 39° zu halten; er erreichte einen Fieberabfall für durchschnittlich 6 Stunden bei einer Tagesdosis von 7,5—11,0 gr.

Als Nachwirkung sah er bei diesen Dosen nie Collaps, manchmal geringe Cyanose an den Händen und im Gesichte; der Temperaturabfall war nie excessiv. Leichte Delirien traten zuweilen ein, sie zeigten aber einen harmlosen Charakter und machten nach mehreren Dosen einem Gefühl von allgemeinem Wohlbefinden Platz.

Nach seiner Ansicht ist das Kairin als Antipyreticum zu empfehlen; zwar werde es von der Salicylsäure bedeutend übertroffen, doch fehlten andererseits bei ihm wieder die unangenehmen Nebenerscheinungen und würden besonders die Hirnsymptome der Patienten gemildert.

Gleichzeitig mit Guttmann stellte Merkel im städtischen Krankenhaus zu Nürnberg Beobachtungen über die antipyretische Wirkung des Kairin an (Deutsches Archiv für klinische Medicin Band XXXV). Er verwandte es bei Pneumonie, Scharlach und Abdominaltyphus, ausserdem auch bei chronischen fieberhaften Krankheiten und konnte in allen Fällen eine kräftige antipyretische Wirkung ohne irgendwelche bedeutendere unangenehme Nebenwirkungen konstatieren. Erbrechen trat nur einige Male auf, ein einziges Mal zeigten sich maniakalische Aufregungszustände, doch waren in diesem Falle auch über 8,0 gr. Kairin gegeben, ausserdem war die Person psychisch belastet. Nach seinen Beobachtungen kommt Merkel zu dem Ergebnis, dass die Wirkung des Kairin von dem Körpervolumen abhängig ist — bei mageren Personen

wirkt sie rascher und energischer als bei dicken —, dass ferner das Fieber der akuten Infektionskrankheiten sich gegen das Kairin viel resistenter verhält als das Fieber der chronischen Krankheiten. Einen irgendwie modificierenden Einfluss des Kairin auf den typischen Verlauf der akuten Infektionskrankheiten konnte Merkel nicht konstatieren. Zugleich mit dem Fieberabfall trat immer auch ein Sinken der Pulsfrequenz ein; einen Collapszustand beobachtete er nie, im Gegenteil war das Befinden aller Kranken nach Herabsetzung des Fiebers durch Kairin ein gutes. Gastriche Störungen, einzelnes Erbrechen ausgenommen, fehlten; doch trat, als er einmal versucht hatte, das Kairin im Klysma zu geben, profuse Diarrhoe ein, so dass er diese Applikationsweise nicht anräth. Schweisse sah auch er in den meisten Fällen bei dem Temperaturabfall auftreten. Er kommt nach seinen Erfahrungen zu dem Schluss, dass das Kairin ein mächtig wirkendes Antipyreticum sei, doch müsse um ein einigermassen sicheres Resultat zu erlangen, bei der Verabreichung des Kairin in jedem einzelnen Falle, und in jedem einzelnen Falle wieder für jeden einzelnen Tag individualisiert werden.

In der Prager medizinischen Wochenschrift Nr. 7—12, 1884, teilt Halla seine Erfahrungen mit, die er auf der medizinischen Klinik des Professor Halla in Prag gesammelt hat. Er führt zuerst zwei Fälle von Rheumatismus articulorum acutus an, bei denen die Temperatur durch stündliche Dosen von 0,5 gr. Kairin, während der Nachmittagsstunden gereicht, nachdem zu Anfang eine Dosis von 1,0 gr. gegeben worden war, nur in geringem Maasse und nur vorübergehend beeinflusst wurde, während die Temperatur auf Salicylsäure sofort sank. Wenn auch in den beiden Fällen von Gelenkrheumatismus durch das Kairin keine wesentliche Herabsetzung des Fiebers erzielt werden konnte, so ist es Halla bei den weiter angeführten Krankheitsfällen (Pneumonie 1, Typhus abdominalis 5) doch immer

gelungen durch entsprechend grosse Dosen die Temperatur bis zur Norm herabzudrücken. Dagegen war es ihm nicht möglich, durch weiter fortgereichte kleinere Dosen von Kairin die Temperatur auf ihrem niedrigen Stand zu erhalten, sondern die Wirkung des Kairin hörte sehr rasch auf und die Temperatur erreichte schnell wieder ihre frühere Höhe. Der eine Fall von Typhus ist deshalb bemerkenswerth, weil zwischen zwei Versuchstagen mit Kairin an dem einen Tage Chinin gereicht wurde. Während durch das Kairin immer nur vorübergehend niedrige Temperaturen erreicht wurden, brachte eine Dosis von 1,5 gr. Chinin eine Remission des Fiebers für fast 24 Stunden zu Stande.

Unangenehme Nebenerscheinungen während der Periode des Temperaturabfalls hat Halla nicht beobachtet ausser zuweilen eintretendem Erbrechen. Die Qualität des Pulses war in den meisten Fällen besser, die Frequenz sank; ebenso wurde auch die Zahl der Athemzüge geringer. Nach dem Aufhören der Kairinwirkung traten jedoch sehr unangenehme Nebenerscheinungen auf. Abgesehen von dem häufigen Kältegefühl oder leichtem Frösteln, das die Kranken nicht weiter belästigte, wurde mehrere Male stundenlang anhaltendes Frösteln und noch öfter regelrechte Schüttelfröste, einige Male auch hochgradiger Collaps beobachtet. Halla glaubt deshalb einmal wegen der zu kurzen Wirkungsdauer, dann aber auch wegen der unangenehmen, zuweilen sogar bedrohlichen Nebenerscheinungen das Kairin nicht empfehlen zu können.

Fähnrich, der mit dem Kairin bei Variola und Morbillen Versuche anstellte, hauptsächlich um festzustellen, ob dasselbe bei diesen beiden Krankheiten eine specifische Wirkung entfalte, gelangte zu einem negativen Resultat, wenngleich auch er eine deutliche antipyretische Wirkung konstatierte.

Maragliano in Genua glaubt nach seinen im deutschen Archiv für klinische Medicin Band XXXVIII

veröffentlichten Beobachtungen über die Wirksamkeit des Kairin bei dem Typhus abdominalis folgende zwei Sätze aufstellen zu können:

1. Die Kairinbehandlung kann den Verlauf des Typhus ganz oder fast antipyretisch halten.“

Das Kairin übt einen wohlthätigen Einfluss auf den Verlauf des Typhus aus und erleichtert ihn, wenn es für einige Zeit kontinuirlich und beharrlich verabreicht wird.“

Unangenehme Nebenwirkungen will er trotz der grossen Tagesdosen, die er gegeben, nie beobachtet haben.

Aus den angeführten Mitteilungen der verschiedenen Autoren geht mit Bestimmtheit hervor, dass das Kairin, wenn es in genügender Dosis gegeben wird, ein kräftig wirkendes Antipyreticum ist. Es stimmen aber auch alle darin überein, mit Ausnahme des zuletzt angeführten Maragliano, dass die antipyretische Wirkung von kurzer Dauer ist und dass bei der Verabfolgung des Kairin sehr unangenehme Nebenerscheinungen auftreten können, die seiner Einführung in die Therapie gewichtige Hindernisse in den Weg legen.

Thallin.

Vom Professor Skraup in Wien wurde im Jahre 1884 eine Chinolinbase dargestellt, den er wegen einer bestimmten Farbenreaktion den Namen Thallin gab. An diesem Körper hat nun von Jaksch hervorragende antipyretische Eigenschaften entdeckt. Er stellte seine Versuche mit dem weinsauren, dem schwefelsauren und dem salzsauren Thallin an und zwar bei Kranken mit Pneumonie, Typhus abdominalis, Rheumatismus articulorum acutus, Morbillen und Erysipel. Von Jaksch fand, dass das Thallin bei dem Gelenkrheumatismus der Salicylsäure weit nachsteht; es bringt zwar auch das Fieber und die Gelenkaffektion zum schwinden, doch ist seine Wirkung unsicherer und lässt länger

auf sich warten als die der Salicylsäure. Bei dem anderen Infektionskrankheiten konnte er durch Dosen von $^1/_4$—$^3/_4$ gr. bedeutende Temperaturerniedrigung hervorrufen; dieselbe ging meist mit Schweissausbruch einher. Bei dem Wiederansteigen der Temperatur trat nicht selten Schüttelfrost ein. Die temperaturherabsetzende Wirkung des Thallin dauerte länger als die des Kairin doch war sie auch nur von verhältnissmässig kurzer Dauer. Irgend einen spezifischen Einfluss auf eine der akuten Infektionskrankheiten, bei denen er das Thallin angewandt hat, konnte er nicht entdeken, sondern es wirkt lediglich temperaturherabsetzend. Unangenehme Nebenwirkungen ausser den bei dem Temperaturabfall eintretenden Schweissen hat Jaksch nicht gesehen.

Angeregt durch die Versuche von Jaksch hat Alexander (Centralblatt für klinische Medizin 1885 Nr. 6) auf der Breslauer medizinischen Klinik das schwefelsaure und weinsaure Thallin, welches ihm von Skraup zur Verfügung gestellt worden, bei den akuten Infektionskrankheiten in Anwendung gezogen. Die Krankheitsfälle waren 3 Fälle von Pneumonie, 1 Fall von Masern, 3 Fälle von Typhus abdominalis, 2 Fälle von Gelenkrheumatismus. Das Thallin erwies sich in allen Fällen als ein mächtiges Antipyreticum; unter 154 Einzelgaben fand ein weiteres Ansteigen der Temperatur nur sechs mal statt, fast in allen Fällen aber konnte er schon nach einer Stunde ein Sinken der Temperatur beobachten. Nach einer einzigen Dosis Thallin war die Wirkung freilich schon nach zwei Stunden vorüber und erfolgte dann ein Wiederansteigen der Temperatur; wurden jedoch die Thallindosen stündlich wiederholt, so konnte er die Temperatur bis zur Norm herabdrücken. Meist konnte er schon nach Dosen von 0,25 — einmal nach einer Dosis von 0,5 gr. nicht — eine temperaturherabsetzende Wirkung beobachten, doch waren, um die Temperatur bis zur Norm zu bringen 2—4—8 Gaben erforderlich.

Bei einem Fall von Typhus und einem Fall von Gelenkrheumatismus wurde der Versuch gemacht, die betreffenden Kranken ganz oder nahezu fieberfrei zu erhalten, indem jedesmal eine Dosis Thallin, erforderlichen Falls auch mehrere in stündlichen Intervalen gereicht wurde, sobald die Temperatur über 39° stieg. Der Versuch gelang vollständig und bekam dem Kranken sehr gut. Bei dem Kranken mit Gelenkrheumatismus trat geringe Schweisssekretion ein, die Gelenkschmerzen und die Schwellung der Gelenke liessen nach, doch musste zur vollständigen Beseitigung derselben Salicylsäure gegeben werden. Zugleich mit der Temperatur sank auch die Pulsfrequenz, doch nicht so stark wie erstere und nicht bis zur Norm. Der Puls blieb in einzelnen Fällen unverändert, niemals ging er aber in die Höhe, auch wurde seine Qualität durch das Thallin nie verschlechtert. Collaps wurde nicht beobachtet. Während des Temperaturabfalls trat meist Schweissseretion ein, die zuweilen sehr stark war; in Fällen, wo keine Schweissabsonderung erfolgte, war trotzdem die Temperaturherabsetzung bedeutend.

Eine einzige Thallindosis habe nur eine kurze Wirkungsdauer, doch sei dieselbe auch nicht viel grösser, wenn mehrere Gaben gereicht würden, meist nach 3—5 Stunden beginne ein Wiederansteigen der Temperatur, die in 2—4 Stunden ihre frühere Höhe wieder erreicht habe.

Schädliche Nebenwirkungen hat Alexander niemals, unangenehme nur in geringem Masse auftreten sehen. Bei dem einen Falle wurden die Verdauungsorgane durch das Thallin gereizt, Schüttelfrost sah er bei dem Wiederansteigen der Temperatur nur einmal.

Alexander ist ebenso wie Jaksch der Ansicht, dass das Thallin dem Kairin vorzuziehen sei.

Es liegt mir noch eine Beobachtungsreihe über die antipyretische Wirkung des Thallin aus der medizinischen Klinik zu Zürich vor, die von Sara Welt in dem

deutschen Archiv für klinische Medizin Band XXXV veröffentlicht ist.

Es wurden gleichfalls mit dem weinsauren und dem schwefelsauren Thallin Versuche angestellt und wurden beide Salze in stündlichen Dosen von 0,25 gr. verabreicht, bis eine afebrile Körpertemperatur eingetreten war. Die Beobachtungen erstreckten sich auf 7 Fälle von Typhus abdominalis, 2 Fälle von Pneumonie 2 Fälle von Erysipel, je einen Fall von Rheumatismus articulorum acutus, Diphtherie und Pocken. Die grösste Dosis, die verabreicht wurde, betrug 1,5 gr. in 6 Stunden. Unter 141 Einzeldosen blieb die antipyretische Wirkung nur dreimal aus. Die Temperatur fing in der Regel zuerst an zu sinken, erst dann trat Schweissabsonderung ein, die zu Ende war, wenn sich bei dem Wiederansteigen der Temperatur ein Schüttelfrost einstellte. Ziemlich häufig wurde nach dem Thallingebrauch eine anfangs erythematöse, später cyanotische Verfärbung der Haut, besonders im Gesicht und an den Extremitäten beobachtet, die mit Eintritt des Frostes intensiver wurde, so dass zuweilen das Gesicht ganz blau aussah. Bei den häufigen kräftigen Schüttelfrösten, deren Dauer manchmal zwei Stunden überstieg, fühlten sich die Kranken trotzdem verhältnissmässig wohl. Eine Nebenwirkung, die ich bei den andern Autoren nicht erwähnt gefunden habe, wurde in Zürich beobachtet; es traten nämlich nach dem Thallingebrauch dünne Stühle von wässerigem Charakter auf. Diese Erscheinung sistirte, sobald die Thallinwirkung vorüber war. Collapse wurde nach Thallin nie beobachtet und glaubt Sara Welt, ihm desshalb vor dem Kairin den Vorzug geben zu müssen. Was die Pulsveränderung anbelangt, so wurde gleich nach der Einverleibung des Thallin ein Steigen der Pulsfrequenz konstatiert, das aber nur kurze Zeit andauerte worauf dann die Pulsfrequenz in gleichem Maasse wie die Temperatur sank.

Es haben also die mit dem Thallin angestellten Versuche ergeben, dass dasselbe ein kräftig wirkendes temperaturherabsetzendes Mittel ist, das nur in seltenen Fällen ohne Erfolg bleibt. Vor dem Kairin hat es den Vorzug, dass die unangenehmen Nebenwirkungen geringer sind, wenn auch die antipyretische Wirkung im allgemeinen von derselben kurzen Dauer ist wie bei dem Kairin.

Resorcin.

Ein Mittel, von dem zuerst seine hervorragenden antifermentativen Eigenschaften entdeckt wurden, und welches dann aus eben diesem Grunde, gerade weil es so stark antiseptisch wirkt, als Antipyreticum angewandt wurde, ist das Resorcin. Lichtheim in Bern hat mit demselben zuerst zahlreiche Versuche angestellt, die er in dem Correspondenzblatt für schweizer Aerzte Jahrgang 1880 veröffentlicht hat. Er hat besonders Pneumonie, Erysipele und Unterleibstyphen mit Resorcin behandelt. Gab Lichtheim hochfiebernden Kranken eine Dosis von 2—3 gr Resorcin in Lösung oder Substanz, so wurde nach wenigen Minuten über Schwindel und Ohrensausen geklagt; das Gesicht war lebhaft geröthet, die Augen noch glänzender als zuvor, die Athmung beschleunigt, der Puls frequent und unregelmässig. 10—15 Minuten nach Verabreichung des Mittels fing die Haut an, feucht zu werden, der Schweiss wurde allmählich stärker, bis nach Verlauf von weiteren 15 Minuten der ganze Körper in Schweiss gebadet war. Zugleich mit dem Schweissausbruch liessen auch die Reizerscheinungen nach; Schwindel und Ohrensausen waren schon nach 15 Minuten verschwunden und es erfolgte auch gleichzeitig mit dem Schweissausbruch eine rapide Entfieberung des Kranken. Der Abfall der Temperatur erreichte oft eine Höhe von 3° C., leider kamen auch Fälle vor, wo er unbedeutend war. Die Dauer der Entfieberung war durch-

weg kurz; mitunter schon nach zwei Stunden, sicher aber 3—4 Stunden nach der Applikation, begann die Temperatur unter Frostgefühl, das zuweilen zu lebhaften Schüttelfrösten ausartete, steil in die Höhe zu gehen und hatte innerhalb einer Stunde ihren früheren Stand wieder erreicht. Ausser diesem raschen Wiederansteigen ist aber nach Lichtheim bei dem Resorcin ein misslicher Punkt, dass dem Temperaturabfall Exitationsphänomen vorhergehen, welche selbst bei leichten Graden in beschleunigter stöhnender Respiration und rauschartiger Benommenheit bestehen. Bei grossen Dosen waren diese Erscheinungen viel lebhafter; die Kranken delirierten, wusten nicht mehr, wo sie waren, der Inhalt ihrer Reden zeigte, dass sie Wahnvorstellungen hatten, sie lallten, waren schwer verständlich, zuweilen waren ihre Reden von leichtem konvulsivischen Zucken der Hände begleitet. Nach 15—30 Minuten waren diese Zufälle vorüber. Lichtheim versuchte nun die unangenehmen Nebenerscheinungen dadurch zu beseitigen, dass er das Resorcin in kleinerer Dosis und öfter verabfolgte. Die Nebenerscheinungen blieben jetzt zwar aus, aber der Temperaturabfall war auch ein ganz unbedeutender. Collaps hat Lichtheim nach Resorcin niemals beobachtet, vielmehr trat Verlangsamung des Pulses und Steigerung des Blutdrucks ein, ebenso wurde auch die Dikrotie allmählich geringer.

Irgend einen specifischen Einfluss des Resorcin auf die akuten Infektionskrankheiten konnte Lichtheim nicht konstatieren weder bei der Pneumonie noch bei dem Erysipel oder dem Typhus.

Auf Nichtfiebernde äusserte das Resorcin keine temperaturherabsetzende Wirkung.

Diese Resultate konnte Jänike, der auf der Breslauer medizinischen Klinik an 4 Fällen von Pneumonie und 11 Fällen von Typhus mit dem Resorcin Versuche anstellte, vollkommen bestätigen. Er sah nach der Einverleibung von Resorcin in der oben ge-

nannten Dosis prompt einen Temperaturabfall eintreten, bald aber stieg die Temperatur nach einem kurzen Stadium niedrigen Standes steil wieder in die Höhe. (Breslauer ärztliche Zeitschrift II. 20, pag. 229. 1880).

In gleicher Weise stimmen mit diesen Beobachtungen auch diejenigen Brieger's überein (Medizinisches Centralblatt XVIII. 37 pag. 673. 1880). Es äussert also das Resorcin eine rasch eintretende, aber auch bald wieder nachlassende antipyretische Wirkung; leider aber treten bei der Einverleibung des Resorcin unangenehme Nebenerscheinungen auf, die seine therapeutische Anwendung grösstenteils illusorisch machen.

Antipyrin.

Ein weiteres Antipyreticum, das namentlich in neuerer Zeit nicht allein als solches, sondern auch als schmerzstillendes und nervenberuhigendes Mittel eine immer grössere Verbreitung findet, ist das von Knorr entdeckte Antipyrin, auf dessen antipyretische Wirkung zuerst Filehne aufmerksam machte.

Auf Veranlassung desselben stellte Guttmann mit dem Antipyrin im städtischen Krankenhause zu Moabit Versuche an, die er in der Berliner klinischen Wochenschrift 1884 Nr. 20 veröffentlicht hat. Angewandt wurde das Antipyrin bei Pneumonie und Typhus in je 6 Fällen bei Skarlatina und Febris recurrens in je zwei Fällen, bei Variola und Morbilli in je einem Fall; die Temperaturmessungen wurden am Tage stündlich, nachts alle zwei Stunden vorgenommen. Das Antipyrin in der Menge von 4—6 gr, am zweckmässigsten in 2 bis 3 Dosen zu je 2 gr. stündlich gereicht, bewirkt einen sicheren und meist starken Temperaturabfall, der mindestens eine Dauer von 5 Stunden hat, häufig aber auch noch länger anhält. Der Gang des Temperaturabfalls ist folgender: Die Temperatur sinkt kontinuierlich und allmählig, schon eine Stunde nach der ersten Dosis ist dieselbe meist um mehr als 0,5° C,

niedriger, nach der zweiten Dosis sinkt sie noch mehr, um in der dritten oder vierten Stunde, besonders wenn noch eine dritte Dosis gereicht wurde, weiter sinkend das Maximum des Abfalls zu erreichen. Die Grösse der Temperaturerniedrigung, die nach 5—6 gr. Antipyrin in 3—4, ausnahmsweise in 5 Stunden erreicht wurde, betrug 1,5° C., öfter 2,0—3,0° C. Die Dauer der antifebrilen Wirkung war eine verhältnissmässig lange; erst nach 5—6 Stunden, oft aber erst nach 12, selbst 13 Stunden fing die Temperatur an, wieder langsam zu steigen.

Eine ähnliche Wirkung erreichte Guttmann auch nach einer einmaligen Dosis von 4 gr. und nach fünfmaliger Dosis von 1 gr., Dosen von 0,5 gr. selbst öfter dem Körper einverleibt, zeigten sich nur wenig und für einige Stunden wirksam, während noch kleinere Dosen vollständig wirkungslos waren.

Gleichzeitig mit dem Temperaturabfall konnte Guttmann auch ein Sinken der Pulsfrequenz beobachten. War die Temperaturerniedrigung sehr gross, so trat öfter stärkere Schweisssekretion ein. Sonstige unangenehme Nebenerscheinungen, ausser in einzelnen Fällen Erbrechen wurde nie bemerkt.

Das Wiederansteigen der Temperatur geschah stets ohne Schüttelfrost, was dem Antipyrin einen wesentlichen Vorzug vor dem Kairin verleiht. Im Grossen und Ganzen stellt Guttmann die antipyretische Wirkug des Antipyrin als eine der des Chinin ähnliche hin, was den allmählichen Abfall, die Dauer der Apyrexie und das langsame Wiederansteigen der Temperatur anbelangt, nur dass das Antipyrin keine unangenehmen Nebenwirkungen verursacht wie das Chinin.

In Nr. 11 der Breslauer ärztlichen Zeitschrift 1883 teilt Alexander die Beobachtungen mit, die er auf der medizinischen Klinik des Professor Biermer in Breslau bei der Behandlung von 4 Fällen von Pneumonie 2 Fällen von Gelenkrheumatismus, 2 Fällen von Ty-

phus, 3 Fällen von Masern und einen Fall von Febris recurrens gemacht hat. Er konnte durch die bekannten Dosen ebenfalls in allen Fällen eine starke Temperaturerniedrigung hervorbringen, nur war dieselbe bei denjenigen Krankheiten, bei denen normaler Weise Remissionen vorkommen, grösser und die Apyrexie dauerte länger, als bei solchen Krankheiten, bei denen das Fieber einen kontinuierlichen Charakter hat. Dem entsprechend dauerte die Apyrexie in Typhusfällen bis zu 15 Stunden, während sie bei der Pneumonie in einigen Stunden ihr Ende erreichte. Irgend einen spezifischen Einfluss glaubt er dem Antipyrin nicht zuschreiben zu können; bei dem einen Fall von akutem Gelenkrheumatismus blieben, wenn auch das Fieber herabgedrückt wurde, die Gelenkschmerzen und die Gelenkschwellungen in gleicher Weise bestehen, bei dem anderen Falle verschwanden zwar zugleich mit dem Fieber auch die Gelenkaffektionen, doch glaubt er, dass dies nicht durch das Antipyrin bewirkt worden sei.

In einer zweiten Publikation (Breslauer ärztliche Zeitschrift Nr. 14, 1884) hat Alexander in dieser Hinsicht seine Ansicht auf Grund neuer Beobachtungen geändert, nach denen er dem Antipyrin eine spezifische Wirkung bei dem akuten Gelenkrheumatismus nicht absprechen zu können glaubt; in sieben unter acht Fällen, die mit Antipyrin behandelt wurden, nahm zugleich mit dem Fieber auch die Gelenkaffektion ab, während in dem einen Falle nur durch Salicylsäure Besserung erzielt werden konnte. In dieser zweiten Veröffentlichung spricht sich Alexander über einige Nebenwirkungen des Antipyrin aus, über das Erbrechen und das Exanthem:

Das Erbrechen konnte er in den meisten Fällen vermeiden, wenn er das Antipyrin im Klysma applicirte, in welcher Form dasselbe gut vertragen wurde und dieselbe Wirksamkeit entwickelte, als wenn es per os gereicht wurde.

Das Exanthem trat in drei Fällen und zwar nur bei Typhösen auf; dasselbe ist nicht abhängig von der Menge des verabfolgten Antipyrin, sondern von der individuellen Disposition. Er beschreibt das Exanthem als ein dem Masernexanthem sehr ähnliches; es zeigten sich auf der Haut stecknadelkopf—linsengrosse papulöse Erhabenheiten, die an einzelnen Körperstellen zusammenfliessen. Von den Masern unterscheidet es sich dadurch, dass es zuerst an den Extremitäten auftritt. Die Beugeseiten derselben, ebenso Brust und Bauch sind weniger befallen als die Streckseiten und der Rücken. Das Exanthem verschwand wieder, ohne dass das Antipyrin angesetzt wurde. Bei einem Patienten trat nach Einverleibung von Antipyrin Urticaria auf; der Patient hatte vorher nie an Urticaria gelitten.

Etwas abweichend von Alexander beschreibt Bielschowsky den Verlauf des Antipyrinexanthems in der Breslauer ärztlichen Zeitschrift Nr. 16, 1884. In einem Falle bestand dasselbe aus hellrothen ziemlich flachen Quaddeln von sehr unregelmässigen, gezackten, rundlichen oder eckigen Formen, welche sich vielfach berührten, aber stets Stellen normaler Haut zwischen sich liessen. Das Antipyrin wurde ausgesetzt und erst nach zwei Tagen, als der Ausschlag im Erblassen war, wieder verabfolgt. Jetzt wurden einzelne Quaddeln petechial, die Röthe verschwand nicht mehr auf Fingerdruck und nach zwei Tagen zeigte sich an anderen Körperstellen ein Exanthem, das von dem ersten verschieden war und mehr mit dem Scharlachexanthem Aehnlichkeit hatte. Nach sechs Tagen war die Haut wieder fasst vollständig normal.

Bielschowsky hat nach dem Antipyrin auch noch andere unangenehme Nebenwirkungen auftreten sehen und zwar ausser dem recht häufigen Erbrechen, das freilich auch nach seinen Erfahrungen durch Applikation des Antipyrin im Klysma meist vermieden werden kann, beobachtete er bei Typhuskranken mehrmals

Collaps; überhaupt klagten die Kranken nach Verabreichung des Antipyrin über Schwäche Aus diesen Gründen glaubt er, dass der Einführung des Antipyrin in die therapeutische Praxis nicht unwichtige Bedenken entgegenstehen.

Busch, der im allgemeinen Krankenhause zu Lübeck mit dem Antipyrin Versuche anstellte (Berliner klinische Wochenschrift 1884 Nr. 27) sagt übereinstimmend mit den bis jetzt angeführten Autoren, dass das Antipyrin ein absolut sicher wirkendes Antipyreticum sei. Was die Nebenwirkungen anbelangt, so beobachtete er öfters Erbrechen, einmal trat bei dem Wiederansteigen der Temperatur Frost ein. Bei dem Temperaturabfall kam es sehr häufig zur Schweisssekretion, die besonders bei solchen Kranken, welche dazu prädisponiert waren, ganz enorm und lästig wurde.

In der Berliner klinischen Wochenschrift von 1885 Nr. 10 teilt Götze zwei Fälle mit, in denen entgegen den Beobachtungen aller anderen Autoren das Antipyrin in voller Dosis gereicht, ohne Wirkung war und weiterhin zwei Fälle, bei denen nach der Einverleibung des Antipyrin hochgradige Collapse eintraten. Die beiden ersten Fälle betrafen zwei Typhuskranke, bei denen freilich, wie sich bei der Sektion herausstellte, der Typhus kompliciert war, das eine Mal mit kronpöser Pneumonie, das andere Mal mit Larynxdiphtherie, so dass vielleicht die Schwere der Infektion an der Unwirksamkeit schuld war.

In den beiden anderen Fällen trat nach Verabreichung der gewöhnlichen Dosis Antipyrin ein sehr starker Temperaturabfall ein mit hochgradigen Collapserscheinungen — Cyanose der Hände und des Gesichts, kühle Extremitäten, kühle Nasenspitze, sehr kleiner Puls, der an der Radialis kaum zu fühlen war — erst als die Antipyrindosis auf die Hälfte herabgesetzt war, gelang es, diese Zufälle zu vermeiden. Götze räth daher, mit kleineren Dosen zu beginnen und erst, wenn

sich die Unwirksamkeit dieser herausgestellt habe, zu höheren Dosen überzugehen.

Einen ähnlichen hochgradigen Collaps bei einem Typhuskranken beobachtete Strauss (Berliner klinische Wochenschrift 1885 Nr. 35); auch hier trat nach Verabfolgung der gewöhnlichen Dosis ein beängstigender Collaps auf, der erst der energischen Darreichung von Excitantien wich. Merkwürdigerweise wiederholte sich aber der Collaps, ohne dass das Antipyrin weiter gegeben wurde, so dass es doch immerhin zweifelhaft ist, ob der erste Collaps wirklich durch das Antipyrin bedingt war.

Zum Schluss möchte ich noch die Beobachtungen mitteilen, welche Reihlen in dem städtischen Krankenhause zu Nürnberg über die Anwendung des Antipyrin bei den akuten Infektionskrankheiten gemacht hat. Er verfügte über ein ziemlich grosses Material; es wurden im Ganzen 29 Fälle von Typhus, 16 Fälle von Pneumonie und 10 Fälle von Gelenkrheumatismus mit Antipyrin behandelt. Wie alle anderen Autoren konnte auch er eine bedeutende temperaturherabsetzende Wirkung des Mittels konstatieren, in einzelnen Fällen, bei Personen, die durch die Krankheit sehr heruntergekommen waren, sank die Temperatur sehr tief, ohne dass jedoch Collaps eintrat.

Von unangenehmen Nebenwirkungen beobachtete er nur Schweisse und Erbrechen; irgend ein lähmender Einfluss des Antipyrin auf das Centralnervensystem wurde nie bemerkbar, im Gegenteil in den meisten Fällen war eine Zunahme der Wandspannung der Arterien und eine Zunahme des Blutdruckes zu konstatieren.

Aus allen diesen Beobachtungen geht hervor, dass das Antipyrin ein sicher und rasch wirkendes Antipyreticum ist, das nur in ganz seltenen Fällen die Wirkung hat vermissen lassen. Die nach der Einverleibung des Antipyrin auftretenden Nebener-

scheinungen sind im allgemeinen gering und, wenn auch in einzelnen Fällen hochgradiger Collaps gesehen wurde, so war dies doch nur bei heruntergekommenen Kranken der Fall und dürften sich diese Zufälle vermeiden lassen, wenn man unter solchen Umständen mit der Verabfolgung kleinerer Dosen den Anfang macht.

Antifebrin.

Cahn und Hepp haben im Jahre 1885 an einem schon längst bekannten und in der Chemie als Acetanilid oder Phenylacetamid bezeichneten Körper eine ausgezeichnete antipyritische Wirkung entdeckt, wesshalb sie demselben den Namen „Antifebrin“ gaben (Centralblatt für klinische Medizin 1886 Nr. 33).

Nachdem dieselben sich zuerst durch Versuche an Kaninchen und Hunden überzeugt hatten, dass dasselbe selbst in relativ hohen Dosen dem thierischen Organismus einverleibt werden kann, ohne giftige Wirkungen zu entfalten, gingen sie zu klinischen Untersuchungen an fieberhaften Kranken über. Unter den in dieser ihrer ersten Veröffentlichung angeführten Kranken befinden sich 8 Fälle von Typhus abdominalis, 2 Fälle von Rheumatismus articulorum acutus und 1 Fall von Pneumonie. Sie gaben das Mittel in Dosen von 0,25 bis 1,0 gr., überstiegen aber die Tagesdose von 2.0 gr. nicht. Sie fanden, dass die Grösse der temperaturherabsetzenden Dosis sowohl von der Art, der Schwere und dem Stadium der Krankheit, als auch von individuellen Einflüssen abhängig sei; im allgemeinen aber könne man die Regel so fassen, dass 0,25 gr. Antifebrin bezüglich der Zeit des Eintritts, der Dauer und Grösse der Wirkung 1.0 gr. Antipyrin entspreche, dass also das Antifebrin viermal so stark wirke als das Antipyrin.

Die Wirkung begann bereits nach einer Stunde, erreichte nach etwa 4 Stunden das Maximum und war je nach der gegebenen Dosis in 3—10 Stunden vorüber.

Die Entfieberung trat ein unter Röthung der Haut und mässiger Schweisssekretion; bei dem Wiederanstieg der Temperatur haben sie keine Schüttelfröste beobachtet; in einzelnen Fällen gaben die Kranken an, ein Gefühl von Kälte zu haben. Zugleich mit dem Sinken der Temperatur trat eine Verminderung der Pulsfrequenz ein, die mit einer Zunahme der Spannung der Arterienwandungen verbunden war. Im Magendarmkanal verursachte das Antifebrin keine Störungen, im Gegentheil wurde der Appetit besser. Das einzige unangenehme und beängstigende Symptom zeigte sich bei einigen Kranken in Gestalt einer besonders im Gesicht und an den Extremitäten hervortretenden Cyanose, die bei den verschiedenen Kranken einen verschiedenen Grad erreichte, aber gewöhnlich verschwand, ohne dass Frost sich einstellte.

In ihrer zweiten Veröffentlichung über das Antifebrin (Berliner klinische Wochenschrift 1887 Nr. 1 und 2) erhalten Cahn und Hepp ihre bis dahin gemachten Mitteilungen aufrecht; sie empfehlen dasselbe, weil es kein Erbrechen verursache, Fröste nur ausnahmsweise hervorrufe, keine unangenehmen Gehirnerscheinungen bewirke, ferner nicht den Geschmack beleidige und schon in kleinen Gaben die Temperatur bis zur Norm herabzusetzen vermöge.

Sie haben wieder eine grössere Anzahl von Kranken mit Typhus, Pneumonie und Gelenkrheumatismus mit Antifebrin behandelt und sind durch ihre Erfahrungen zu der Ansicht gelangt, dass man zuerst mit einer Dosis von 0,25 gr. beginnen sollte; erst wenn diese sich nicht genügend wirksam zeige, solle man zu höheren Dosen übergehen. Es ist ihnen nämlich zuweilen vorgekommen, dass schon nach einer Dosis von 0,25 gr. ein Temperaturabfall bis unter die Norm eintrat, und zwar war dies weniger bei den akuten Infektionskrankheiten als bei chronischen fieberhaften Krankheiten, bosonders bei der Lungenphthise der Fall.

Sie gaben das Mittel meist zur Zeit der steigenden Temperatur. Obgleich auch bei dem Antifebrin die Wirkung eine grössere ist, wenn sie mit dem spontanen Temperaturabfall zusammenfällt, so zogen sie doch diese Art der Verordnung vor, einmal, um den Kranken neben den natürlichen Remissionen auch noch künstliche zu schaffen, dann aber auch um den Patienten während der Nacht die Temperaturmessungen zu ersparen. Um die Wirkungsdauer zu verlängern, empfehlen sie, nachdem die Temperatur durch grössere Dosen herabgesetzt ist, sie durch weitere Verabreichung kleinerer auf dem niedrigen Stand zu erhalten. Mehr als 2,0 gr. täglich haben sie nicht zu geben gewagt, doch glauben sie, dass man diese Tagesdosis ohne Bedenken überschreiten könne: nur bei dem durch die Krankheit heruntergekommenen Individuen müsse man vorsichtig sein, da in solchen Fällen das Auftreten eines Collapses nicht ausgeschlossen sei, wie es ihnen bei einer Typhösen passierte.

Der Magendarmkanal vertrug das Antifebrin ausgezeichnet, namentlich trat nie Erbrechen auf, selbst nicht bei Patienten, die nach Antipyrin solches gehabt hatten, blieb es nach Antifebrin aus. Nach dem Antifebrin konnten sie auch eine Besserung des Allgemeinbefindens konstatieren; bei Typhösen machte sich Aufklärung des Bewusstseins, frisches Aussehen, Aufrichten aus der zusammengesunkenen Lage in erfreulicher Weise bemerklich. Die Patienten sagten selbst, dass sie sich nach der Verabreichung des Pulvers wohler fühlten. Einen spezifischen Einfluss auf den Typhus können sie dem Antifebrin nicht zuschreiben, hier wirke es nur symptomatisch, temperaturherabsetzend; dagegen verschwanden bei dem akuten Gelenkrheumatismus zugleich mit dem Fieber auch die Gelenkaffektionen. „Nach alledem müssen wir," sagen Cahn und Hepp, „das Antifebrin als ein sicheres und starkes, von unangenehmen Nebenwirkungen relativ freies in kleinen

Dosen wirksames Febrifugum bezeichnen".

Zu ähnlichen, wenn auch nicht ganz so günstigen Resultaten ist Huber durch seine Untersuchungen auf der medizinischen Klinik zu Zürich gekommen (Correspondenzblatt für schweizer Aerzte 1887 Nr. 1). Huber behandelte 3 Kranke mit Typhus, 4 Tuberkulöse und 2 Fälle von Pneumonie mit Antifebrin in Dosen von 0,5 gr., denen er höchstens bei Wiederanstieg der Temperatur eine zweite nachfolgen liess. Im Ganzen wirkte das Mittel prompt, nur zweimal versagte es. Der eine Fall war eine schwere Pneumonie, wo trotz der Tagesdosis von 4,5 gr. Antifebrin die Temperatnr Abends die gleiche war; in diesem Falle zeigten sich auch die Salicylsäure und das Antipyrin unwirksam. Mir scheint dass in diesem Falle das Antifebrin doch nicht ganz ohne Einfluss gewesen ist, da ja die Temperatur Abends nicht höher war als Morgens, während man doch ohne Antipyreticum eine abendliche Exacerbation hätte erwarten sollen. Der zweite Fall betraf einen sehr schweren Typhus, wo sich das gleiche Verhalten zeigte, Antipyrin und Salicylsäure waren ebenfalls erfolglos, erst ein prolongiertes Bad von 30° C. erzeugte Temperaturabfall.

Der Eintritt der Entfieberung war schon nach einer Stunde zu bemerken. Die Dauer der Apyrexie war verschieden je nach der Grösse der Dosis und der Art der Krankheit abgesehen von der Individualität, indem auch er konstatierte, dass das Antifebrin bei Krankheiten mit remittierendem Fiebertyphus stärker wirkte als bei solchen mit kontinuierlichem Fiebertyphus. Der Wiederanstieg der Temperatur erfolgte in verschiedener Weise; während in der Mehrzahl der Fälle derselbe allmählich stattfand, trat er in einer nicht unbedeutenden Minderzahl plötzlich ein und Hand in Hand ging damit ein Frostanfall, der nicht selten in einen kräftigen Schüttelfrost überging. Und zwar erfolgte nach

Huber's Beobachtungen auf grössere Dosen Schüttelfrost leichter, so dass er im Stande war, durch Abstufung der Tagesdosen diese Zufälle zu vermeiden. Zuweilen bekamen freilich auch einzelne Kranke auf eine Dosis Antifebrin an dem einen Tage einen Schüttelfrost, während an einem andern Tage auf die gleiche Dosis ein solcher ausblieb. Dieses ziemlich häufige Auftreten von Schüttelfrösten betrachtet Huber als eine sehr unangenehme Nebenwirkung des Antifebrin, da die Fröste nicht in einem geringen subjectiven Kältegefühl bestanden, sondern mit Zittern und Zähneklappern einhergingen.

Im Uebrigen wurde das Mittel gut vertragen; Erbrechen trat nie ein. Einmal beobachtete er bei einer Typhuskranken schon nach zwei Dosen von je 0,5 gr. ein Exanthem, das aus einer grossen Anzahl dunkelrother stecknadelkopf- bis kleinerbsengrosser nirgends konfluirender Flecken bestand: im Gesicht besonders in der Stirngegend war es reichlicher als auf der Brust und dem Bauch. In diesem Falle zeigte sich auch ein collapsähnlicher Zustand, der mit Cyanose, kaltem Schweiss, beschleunigter Athmung einherging, doch war derselbe bald vorüber, ohne dass etwas dagegen gethan wurde.

Huber spricht sich am Schlusse seines Aufsatzes folgendermassen aus: „Der Gesammteindruck des Antifebrin ist ein guter. Das Mittel wirkt prompt in sehr kleinen Gaben, so dass unangenehme Nebenwirkungen, das Eintreten von Frösten bei dem Wiederanstieg der Temperatur durch Bestimmung der individuellen Dosis vermieden, oder doch auf ein erträgliches Maas reducirt werden können."

Krieger (Centralblatt für klinische Medizin 1886 Nr. 44) stimmt zwar was die antipyretische Wirkung des Antifebrin anbelangt mit den übrigen Autoren überein, doch ist er über die Grösse der Dosis anderer Ansicht. Er ist durch seine Beobachtungen zu dem

Resultat gelangt, dass 0,4 gr. Antifebrin eine gleiche Wirkung entfalten, wie 1,0 gr. Antipyrin. Wahrscheinlich beruht dieser Unterschied in der Wirkung auf der Verschiedenheit der Präparate, die nicht aus derselben Fabrik stammten.

Faust (Deutsche medizinische Wochenschrift 1887 Nr. 16 und 17), der in dem Stadtkrankenhause zu Dresden eine beträchtliche Anzahl akut fieberhafter Kranke, (Typhus, Pneumonie, Scarlatina, Diphtheritis, Morbillen, Gelenkrheumatismus) mit Antifebrin behandelt hat, ist von der antipyretischen Wirkung desselben ebenfalls befriedigt. Er fand, dass das Mittel in vielen Fällen um so energischer wirkte, je höher die Temperaturen waren; in einigen Fällen wollte es ihm scheinen, als wenn in beschränktem Maase Gewöhnung an das Antifebrin eintrete.

Der Temperaturabfall war immer mit ziemlich starken Schweissen verbunden, auch Schüttelfröste kamen häufig vor, doch gelang es ihm dieselben zu koupieren, wenn er bei dem leisesten Frostgefühl eine neue Dosis Antifebrin verabfolgte. Collaps hat er nie beobachtet, im Gegenteil der Puls wurde voller, kräftiger und bedeutend langsamer. Obgleich die Temperatur bei einem Kranken auf 35,1° und bei einem andern auf 34,6° C. gefallen war, fühlten dieselben sich wohl und wurden Analeptica nicht nötig. Ohrensausen, Erbrechen und Durchfälle fehlten; Exantheme durch Antifebrin hervorgerufen hat er nicht gesehen. Ebenso wenig wie bei den anderen Antipyreticis konnte er bei dem Antifebrin eine specifische Wirkung auf die akuten Infektionskrankheiten beobachten, auch nicht auf den akuten Gelenkrheumatismus.

Eine der interessantesten Versuchsreihen ist diejenige, welche Haas aus dem Spital der barmherzigen Brüder zu Prag in der Wiener medizinischen Presse 1887 Nr. 44, 45, 46 und 47 mitgeteilt hat. Er hat seine Untersuchungen an Kranken mit schweren Pocken

(Variola confluens und hämorrhagica) angestellt und dieselben systematisch mit Antifebrin behandelt. Es handelte sich da um ein kontinuierliches Fieber, bei dem sich das Chinin und Antipyrin als wirkungslos erwiesen hatten und das desshalb ein ganz geeigneter Prüfstein für ein neues Fiebermittel zu sein schien. Was die Dosierung anbelangt so gab er als höchste Tagesdosis 2,0 gr., als niedrigste 0,5 gr. Er konnte eine doppelte Wirkung des Mittels konstatieren, erstens wirkte es kräftig temperaturherabsetzend und zweitens die Nervensphäre des Kranken beruhigend.

Das Antifebrin setzte in allen sieben Fällen die Temperatur stark herab; es ist also nach seinen Erfahrungen das kräftigste Antipyreticum, da ja die anderen Antipyretica bei dieser Art des Fiebers sich unwirksam zeigten. Unangenehme Nebenwirkungen hat er nicht beobachtet, Erbrechen oder irgendwelche sonstige Störungen treten nicht ein und nahmen die Kranken das Antifebrin ohne Wiederwillen.

Als zweite nicht zu unterschätzende Wirkung des Antifebrin hebt Haas dann noch seinen beruhigenden Einfluss auf das Nervensystem hervor. Die Delirien die ängstliche Unruhe, der Durst und teilweise die peripheren Algien schwanden bei Nachlass der gesteigerten Körpertemperatur; bei allen Kranken stellte sich eine Verminderung der wütenden Kopf-, Lenden- und Kreuzschmerzen ein. Auch die brennende Hautalgie machte dem Gefühl der Wärme Platz, so dass also der Einfluss des Antifebrin auf das Centralnervensystem ein ausserordentlich erfreulicher und günstiger war. Schüttelfröste bei dem Wiederansteigen der Temperatur hat er bei einem Kranken beobachtet; er glaubt dass man durch entsprechende Dosierung das Auftreten derselben verhüten könne.

Es ist allen bisher angestellten Versuchen nach, wenn auch die Erfolge einzelner Autoren günstiger waren als die anderer, das Antifebrin ein temperatur-

herabsetzendes Mittel, dessen Wirkung unter den jetzt bekannten am stärksten ist; dazu kommt noch ein beruhigender Einfluss auf das Centralnervensystem. Es ist freilich wie auch alle anderen Antipyretica das Antifebrin nicht frei von unangenehmen Nebenwirkungen, die vielleicht bei ihm sogar etwas stärker sind als bei dem Antipyrin, doch hat es nach den bis jetzt gemachten Erfahrungen den Anschein, dass diese unangenehmen Zufälle durch geeignete Dosierung wenn auch vielleicht nicht ganz vermieden, so doch wenigstens auf ein ganz geringes Maass beschränkt werden könne.

Acetphenetidin.

Das neueste der Antipyretica, das Acetphenetidin oder Phenacetin, ist erst im vergangenen Jahre in die Therapie eingeführt worden von Professor Kast in Freiburg i. B. Nachdem er zuerst die Unschädlichkeit von mehrmaligen Dosen von 1—2 gr. pro die an Hunden konstatiert hatte, ging er zu Versuchen an fiebernden Kranken über. Das Phenacetin erwies sich als ein wirksames Antipyreticum, welches bei Phthisikern in Gaben von 0,1—0,5 gr. die Temperatur um durchschnittlich 2° C. herabsetzte. Zur Zeit der ansteigenden Temperatur gereicht, gelang es die Exacerbation zu unterdrücken oder hinauszuschieben. Der Abfall der Temperatur erfolgte allmählich und hatte in circa 4 Stunden sein Maximum erreicht. Die Schweissabsonderung war gering wegen des langsamen Fallens der Temperatur. Collapserscheinungen, Cyanose, anderweitige üble Symptome wurden nicht beobachtet, selbst nicht wenn 2—3 Dosen von 0,5 gr. gegeben wurden. Die Pulsfrequenz wurde nicht wesentlich beeinflusst, die Spannung war etwas erhöht. Da es keinen Geschmack hat, wurde es von den Kranken gern genommen.

Nach einer verhältnissmässig ziemlich langen Dauer der antipyretischen Wirkung, durchschnittlich 3—4

Stunden, erfolgte der Wiederanstieg der Temperatur, ohne dass Schüttelfröste sich einstellten. Uebelkeit, Erbrechen oder nachteilige Beeinflussung des Appetits hat Kast niemals beobachtet.

Bei den akuten Infektionskrankheiten hat Kast das Phenacetion nicht versucht, doch sind unter den Krankheitsfällen, die Kobler (Wiener medizinische Wochenschrift 1887 Nr. 26 und 27) mit Phenacetin behandelt hat, neben chronischen fieberhaften Krankheiten auch einzelne akute Infektionskrankheiten (Pneumonia crouposa, Typhus abdominalis, Morbilli) vertreten.

Er hat im wesentlichen dieselben Resultate wie Kast erhalten. Bei Dosen von 0,5—0,6—0,7 gr. konnte er immer einen deutlichen Temperaturabfall konstatieren, dessen Maximum nach 4—6 Stunden erreicht war; während der ersten beiden Viertelstunden nach der Verabreichung des Phenacitin war oft ein leichter Anstieg der Temperatur zu bemerken, nach Ablauf einer halben Stunde begann jedoch die Temperatur langsam und stetig zu sinken. Nachdem das Maximum des Abfalls erreicht war, fing die Temperatur wieder langsam an zu steigen, bis sie in 8—10 Stunden wieder zu ihrer früheren Höhe gelangt war, so dass also der Wiederanstieg langsamer erfolgte als das Sinken. Irgend einen specifischen Einfluss auf den Verlauf der akuten Infektionskrankheiten sah er nicht eintreten. Die Entfieberung ging in der Regel nicht mit Schweissen einher, nur in 5 von diesen Fällen traten stärkere Schweisse auf, doch waren diese Personen besonders dazu geneigt.

Ein Versuch, durch weitergereichte zweistündliche Dosen von 0,3 gr. ein Wiederansteigen der Temperatur zu verhüten, misslang, indem nach 4 Stunden bei äusserst profuser Schweisssecretion und Kältegefühl eine Temperatur von 35° C. im Rektum eintrat.

Unangenehme Nebenwirkungen hat auch Kobler nicht beobachtet. Uebelkeit und Erbrechen fehlten;

Cyanose, auf die speziell geachtet wurde, zeigte sich nie, ebensowenig Collaps. Die Pulsfrequenz ging zugleich mit der Temperatur herunter und wurde der Puls voller und seine Spannung grösser. Selbst bei der Pneumonie, wo doch überhaupt leicht Herzschwäche einzutreten pflegt, wurden nie Anzeichen einer solchen bemerkt.

Entgegen diesen beiden Autoren spricht sich Jaksch, der in einem Artikel in der Wiener medizinischen Presse 1888 Nr. 1 und 2. „Ueber die neueren Antipyretica und ihre Verwendung am Krankenbette“ auch das Phenacetin kurz erwähnt, ungünstig über dasselbe aus. Nach seinen Erfahrungen scheint ihm dasselbe noch häufiger als die anderen Antipyretica von unangenehmen, ja gefahrdrohenden Symptome begleitet zu sein; profusse Schweisse mit intensiver Cyanose, ja sogar Collapssymptome wurden wiederholt bei Kindern nach Darreichung von 0,1—0,2 gr. beobachtet.

Da über das Phenacetin noch wenig ausgedehnte Versuchsreihen vorliegen, so kann man über dasselbe noch kein endgültiges Urteil abgeben, doch scheint es ein sehr wirksames Antipyreticum zu sein, das bei richtiger Dosirung keine unangenehmen Nebenerscheinungen hervorruft.

Wenn man nun den Wert der besprochenen Antipyretica gegen einander abwägt, so dürfte von vorn herein die Benzoësäure und das Resorcin von der Anwendung ausgeschlossen werden, erstens weil es unsicher wirkt und weil zur Erzielung eines Temperaturabfalls zu grosse Dosen notwendig sind, letzteres wegen seiner unangenehmen, man könnte fast sagen, bedrohlichen Nebenerscheinungen, wozu gleichfalls noch der Umstand kommt, dass auch das Resorcin öfters den Erfolg vermissen lässt. Das Kairin und das Tallin dürften jetzt auch nur noch wenig mehr veralfolgt werden, weil die Dauer der Wirkung beider, wenn sie auch prompt und sicher eintritt, doch eine zu kurze

ist, zumal da auch sie zuweilen unangenehme Nebenerscheinungen im Gefolge haben. Die Salicylsäure wird wohl nur noch als Spezificum bei dem akuten Gelenkrheumatismus angewandt werden, bei welcher Krankheit sie von keinem anderen Mittel übertroffen wird. Das Chinin, wenn es auch hauptsächlich als specifisches Mittel gegen die Intermittens gebraucht wird, dürfte doch auch als temperaturherabsetzendes Mittel in der Therapie seinen Platz behaupten, trotz seiner unangenehmen Nebenwirkungen, weil es eben sicher eine sehr lange anhaltende Apyrexie hervorruft. Die drei neuesten Antipyretica sind jedenfalls die vorzüglichsten unter den fieberwidrigen Mitteln. Wenn auch über das Phenacetin noch weitere Beobachtungen abgewartet werden müssen, ehe man ein definitives Urteil über dasselbe abgeben kann, so ist es doch von dem Antipyrin und dem Antifebrin mit genügender Bestimmtheit festgestellt, dass sie sicher und schnell die Temperatur herabsetzen und eine ziemlich lange Wirkungsdauer haben. In einzelnen Fällen rufen auch sie freilich unangenehme Nebenerscheinungen hervor, doch wird man durch entsprechende Dosirung und Modifikation der Anwendung dieselbe vermeiden können.

Es ist schon zu Anfang dieser Arbeit erwähnt worden, dass die meisten Kliniker und Aerzte sich für die kombinierte Methode der Fieberbehandlung entschieden haben. Dieser Standpunkt ist auch entschieden der richtige. Es können ja, wie es durch zahlreiche Beobachtungen erwiesen ist, durch die alleinige und strenge durchgeführte Kaltwasserbehandlung namentlich wenn es sich um sonst gesunde, kräftige Personen handelt, sehr gute Resultate erreicht werden; im Grossen und Ganzen jedoch wird man besonders in den Spitälern und in der Privatpraxis, wo die Kranken sich aus den verschiedensten Individuen was Alter, Geschlecht und Körperkonstitution anbelangt, zusammensetzen, mit der kombinierten Methode weiter kommen. Einmal haben

die Patienten schon an und für sich eine Abneigung gegen die zuweilen nicht gerade angenehmen Proceduren der Kaltwasserbehandlung und man wird mit Freuden zu Mitteln greifen, durch welche man denselben Effekt erreichen kann, ohne die Kranken weiter zu belästigen, dann aber sind auch namentlich in der Privatpraxis sehr oft die Hülfsmittel zu der strengen Durchführung der Kaltwasserbehandlung und vor allen Dingen ein genügendes und gut geschultes Wartepersonal, das unbedingt nötig ist, nicht vorhanden. Handelt es sich darum, hohe Fiebertemperaturen, deren längeres Andauern Gefahren für den menschlichen Organismus mit sich bringt, möglichst rasch herabzusetzen, so wird man auch jetzt noch das kalte Bad anwenden, weil dasselbe rascher wirkt als die inneren Antipyretica. Wenn aber gerade keine Lebensgefahr vorliegt, wird man Mittel vorziehen, deren Anwendung für die Patienten weniger Unannehmlichkeiten verursacht. Alles in allem genommen können wir uns also dahin aussprechen, dass wir in der Kaltwasserbehandlung und den inneren Antipyreticis, namentlich dem Chinin, Antipyrin, Antifebrin und eventuell dem Phenacetin absolut sicher wirkende fieberherabsetzende Mittel besitzen, die in jedem Falle in Anwendung gezogen werden müssen, in dem so hohe und lange anhaltende Körpertemperaturen vorhanden sind, dass durch dieselben das Leben der Kranken bedroht ist, und zwar ist die kombinierte Methode der Anwendung dieser Mittel nach den Erfahrungen, die bis jetzt darüber vorliegen, am meisten zu empfehlen, indem man bei derselben für jeden einzelnen Kranken individualisieren und die Methode je nach dem Zustande des einzelnen modifizieren kann. Irgend ein specifischer Einfluss auf eine der akuten Infektionskrankheiten kommt leider ausser der Salicylsäure auf den akuten Gelenkrheumatismus keinem einzigen dieser Mittel zu.

Es sei mir gestattet, an dieser Stelle meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Prof. Dr. L. THOMAS für die gütige Ueberlassung dieser Arbeit und gefällige Unterstützung bei derselben meinen innigsten Dank auszusprechen.